Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

Einfluß von Propranolol und Somatostatin auf den Glykogenstoffwechsel bei akuter Urämie und operativem Stress

.....

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Helga Best

aus Bensberg

1981

Würzburg, den 13. Mai 1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

Einfluß von Propranolol und Somatostatin auf den Glykogenstoffwechsel bei akuter Urämie und operativem Stress

.....

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Helga Best

aus Bensberg

Würzburg, den 13. Mai 1980

Referent : Professor Dr. med. A. Heidland

Korreferent : Professor Dr. med. K. Kochsiek

Dekan : Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung : 20. Mai 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Diese Arbeit ist für

meine Eltern

und meine Schwester

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Methodik 9

3. Ergebnisse 15

3.1 Verhalten des Körpergewichtes 15

3.2 Verhalten des Blutzuckers 17

3.3 Verhalten des Harnstoff-N 19

3.4 Protein- u. Glykogenstoffwechsel im Herzmuskel 21

3.5 Verhalten von Protein- und Glykogenstoffwechsel im Skelettmuskel 36

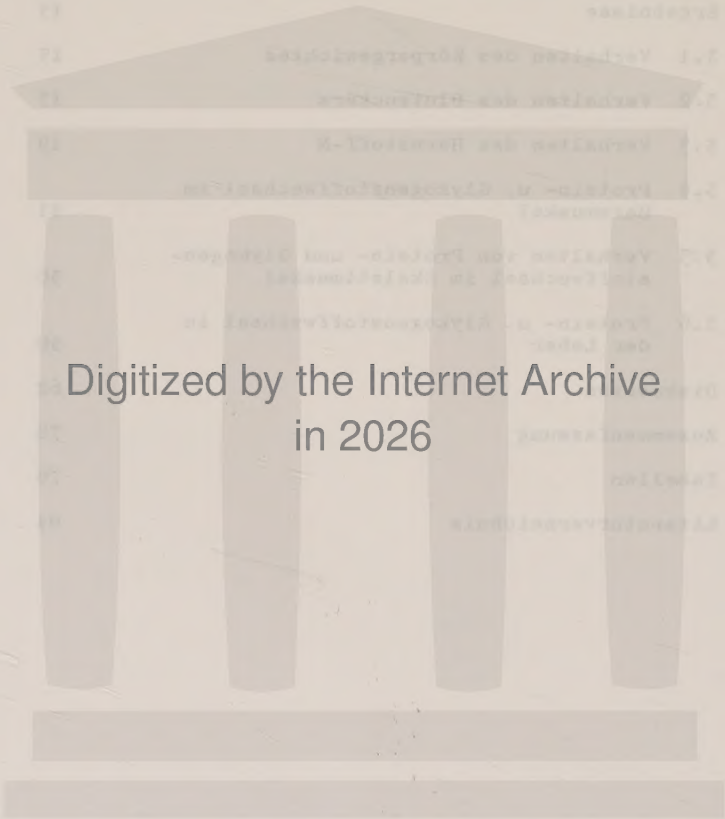
3.6 Protein- u. Glykogenstoffwechsel in der Leber 50

4. Diskussion 62

5. Zusammenfassung 72

6. Tabellen 76

7. Literaturverzeichnis 91



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0104

1. EINLEITUNG

Glykogen, die osmotisch nahezu inaktive Speicherform für Glukose, findet sich in fast allen Organen. In nennenswerter Konzentration kommt Glykogen jedoch nur in der Leber und im Muskel vor. Die Leber enthält bis zu 10 % ihres Eigengewichtes an Glykogen, d.h. bis zu 150 g, während der Skelettmuskel ca. 0.1 - 1 % seines Eigengewichtes an Glykogen enthält. Katabolismus kann den Leberglykogengehalt stark erniedrigen, nämlich auf Werte um 0.1 % des Eigengewichtes. Dieser Wert bleibt dann aber auch bei weiterer Nahrungskarenz durch Glukoneogenese erhalten. Nahrungszufuhr führt zu anabolen Stoffwechselwegen, d.h. im Falle des Kohlenhydratstoffwechsels zur Glykogensynthese, während Katabolismus eine Aktivierung von Glykogenolyse und Glykolyse zur Folge hat.

Cyclisches AMP, das über eine Aktivierung der Adenylcyclase aus ATP entsteht, aktiviert eine Proteinkinase, die die Phosphorylase-Kinase phosphoryliert und dadurch aktiviert. Gleichzeitig wird die Glykogensynthetase durch Phosphorylierung inaktiviert. Umgekehrt existiert eine Phosphatase, die die Glykogensynthetase aktiviert und ebenso durch Dephosphorylierung die Phosphorylase a inaktiviert (Fischer et al., 1971). Glykogenabbau und -aufbau sind durch einen feedback-Mechanismus reguliert: wird der Katabolismus aktiviert, so wird gleichzeitig der anabole Glykogenstoffwechsel gehemmt und umgekehrt.

Mediator der Glykogensynthese ist die Glykogensynthetase-Phosphatase, die identisch mit der Phosphorylase-Phosphatase sein soll (Killilea et al., 1976). Diese Phosphatase aktiviert die Glykogensynthetase bei gleichzeitiger Inaktivierung der Phosphorylase a zur inaktiven b-Form. Regulator des

Glykogenabbaus ist die cAMP-abhängige Protein-Kinase, welche koordiniert die Phosphorylase via Phosphorylase-b-Kinase aktiviert und durch Phosphorylierung die Glykogensynthetase aus der aktiven I-Form in die inaktive D-Form überführt (Killilea et al., 1976).

Stoffwechsel-Zwischenprodukte können die Enzymaktivitäten ebenso regulieren wie Hormone. So wird die Glykogensynthetase positiv allosterisch durch Glukose-6-Phosphat und negativ allosterisch durch Glykogen beeinflußt. AMP hingegen aktiviert die Phosphorylase und hemmt die Phosphorylase-Phosphatase (Haschke et al., 1972).

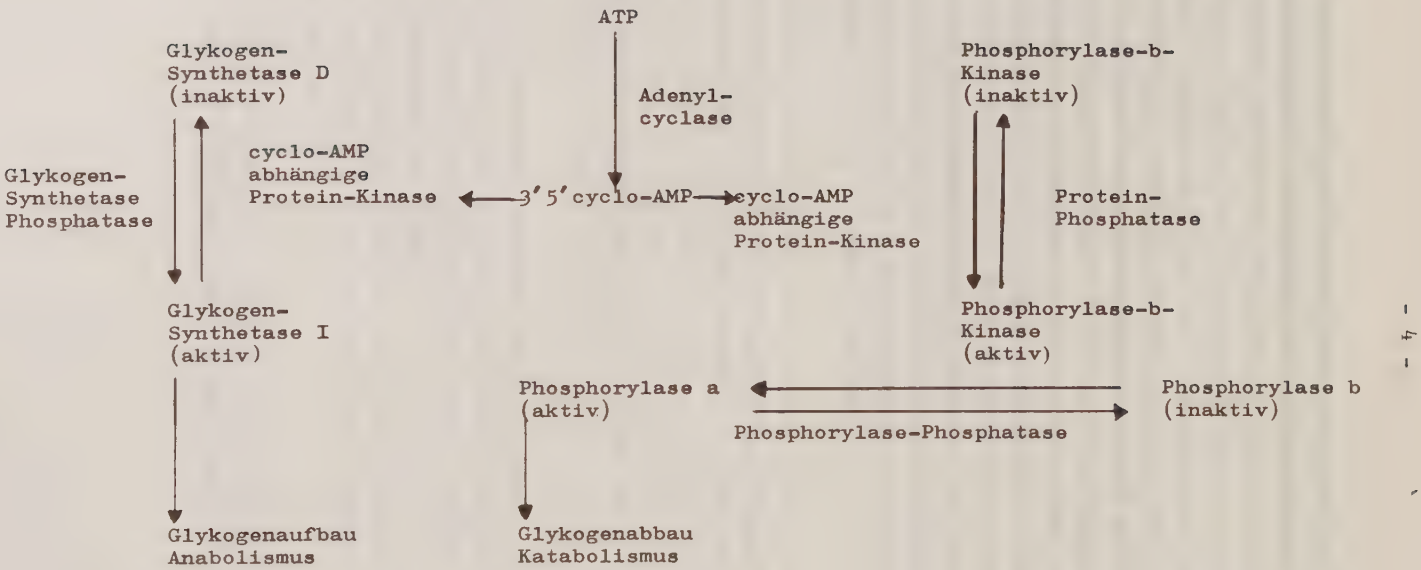
Neben solchen Stoffwechselintermediaten greifen vor allem Hormone in den Glykogenmetabolismus ein:

Adrenalin bewirkt über eine intrazelluläre cAMP-Erhöhung eine Aktivitätssteigerung der Phosphorylase-Kinase und damit der Phosphorylase. So fördert Adrenalin vorwiegend die Glykogenolyse in Muskel und Herz. Glukagon, das selektiv auf die Leber wirkt, aktiviert dort die Adenylcyclase und auf diesem Wege die Phosphorylase, d.h. Glukagon bewirkt eine Steigerung der Glykogenolyse (Alberti und Natrass, 1977).

STH, ein weiterer Insulinantagonist, hemmt die Glukoseutilisation im Skelettmuskel, verringert also auf diese Weise den Wirkgrad des Insulins und fördert daneben in der Leber die Glykogenolyse (Gerich et al., 1976). Bei einer normalen Stoffwechselsituation, d.h. ausreichender Verfügbarkeit von Insulin, sind die Aktionsmöglichkeiten von STH aber gering.

Insulin wiederum ist ein Induktor von Enzymen der Glykolyse, aktiviert die Glykogensynthese und hemmt die Glukoneogenese.

Die Wirkungen des Glukagons sind jedoch durch seinen Antagonisten, das Insulin, nicht voll aufhebbar. Insulin wirkt ferner antilipolytisch, antiketogenetisch und blutzuckersenkend.
Die hepatische Glukoneogenese von Pyruvat und Lactat steht ebenfalls unter Kontrolle der Hormone Glukagon und Adrenalin (Exton, 1972). Die durch Glukagon bewirkte Erhöhung des Blutzuckerspiegels wird einmal über eine Aktivierung der Glukoneogenese, zum anderen durch Anstieg der Glykogenolyse verursacht. Daß dieses Insulin antagonistische Hormon die Glukoneogeneserate steigert, zeigt z.B. ein verstärkter Alanineinstrom in die Leberzellen unter Einfluß von Glukagon. Diese Aminosäure wird bevorzugt für die Glukoseneubildung in der Leber verstoffwechselt.


ATP
Adenyl-
cyclase
Glykogen-
Synthetase D
(inaktiv)
cyclo-AMP
abhängige
Protein-Kinase
Glykogen-
Synthetase
Phosphatase
3' 5' cyclo-AMP
cyclo-AMP
abhängige
Protein-Kinase
Phosphorylase-b-
Kinase
(inaktiv)
Protein-
Phosphatase
Glykogen-
Synthetase I
(aktiv)
Phosphorylase-b-
Kinase
(aktiv)
Phosphorylase a
(aktiv)
Phosphorylase b
(inaktiv)
Phosphorylase-Phosphatase
Glykogenaufbau
Anabolismus
Glykogenabbau
Katabolismus

Je zwei interkonvertierbare Enzyme sind also unter hormoneller Kontrolle von Glukagon und Adrenalin in die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels involviert. Während über eine cAMP-abhängige Phosphorylierungsreaktion Phosphorylase-Kinase und Phosphorylase aktiviert werden, erfolgt ebenso durch Phosphorylierung die Inaktivierung der Pyruvat-Kinase und der Glykogensynthetase (Fischer et al., 1971).

Indirekt greifen aber auch Substanzen in den Kohlenhydratstoffwechsel ein, die den Spiegel von Insulin, Glukagon, STH oder Adrenalin verändern. Eine solche Substanz ist das Somatostatin, ein aus 14 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das zuerst im Hypothalamus und dann auch in den T-Zellen der Langerhan'schen Inseln nachgewiesen werden konnte (Benker und Rheinwein, 1975). Somatostatin ist ein potenter Inhibitor der Insulin-, Glukagon- und STH-Sekretion (Mortimer et al., 1974), dessen physiologische Rolle in der Regulation des Glykogenstoffwechsels bislang nicht bekannt ist. In pharmakologischen Dosen bewirkt Somatostatin einen Abfall des Blutglukosespiegels, der darauf beruhen soll, daß Somatostatin die hepatische Glukoneogeneserate aufgrund der herabgesetzten Glukagonsekretion reduziert (Wahren et al., 1977). Gleichzeitig senkt Somatostatin die Insulinsekretion (Wahren et al., 1977), was eine verminderte periphere Glukoseutilisation zur Folge hat. Trotz der reduzierten Glukoneogeneserate wird die hepatische Aminosäureaufnahme durch Somatostatin nicht gesenkt (Wahren et al., 1976), so daß ein Mißverhältnis zwischen der Aufnahme von Substraten für die Glukoneogenese und der Glukoseausschüttung resultiert. Der hemmende Effekt des Somatostatins auf die Insulin-, Glukagon- und STH-Sekretion ist nach Beendigung einer Somatostatinmedikation schnell reversibel, da dieses Polypeptid nicht deletär in den Zellstoffwechsel eingreift, sondern auf der Stufe der Hormonausschüttung wirken soll (Chideckel

et al., 1975). Für den Somatostatinwirkungsmechanismus werden spezielle Zellmembranrezeptoren postuliert, da Somatostatin als Polypeptid die Zellmembran nicht durchdringen kann (Chideckel et al., 1975).

Eine weitere Substanz, die in den Kohlenhydratstoffwechsel einzugreifen vermag, ist das Propranolol, ein Pharmakon aus der Gruppe der ß-Rezeptoren-Blocker. Da Adrenalin - wie gezeigt - eine Schlüsselrolle in der Regulation von Glykogenolyse und Glukoneogenese einnimmt, sollten durch Applikation eines ß-Rezeptoren-Blockers deutliche Effekte auf diese genannten Stoffwechselwege zu erwarten sein.

Neben physiologischen und pharmakologischen Substanzen, die den Kohlenhydratmetabolismus modifizieren können, existieren zahlreiche pathologische Stoffwechselveränderungen, die eine massive Störung des Glykogen- und Glukosemetabolismus zur Folge haben. Eine solche Stoffwechselstörung ist mit dem Zustand des akuten Nierenversagens gegeben.

Die Urämie ist u.a. durch eine Kohlenhydratintoleranz gekennzeichnet, die im Zuge einer Insulinresistenz bei gleichzeitiger Glukagonüberempfindlichkeit auftritt (Felig et al., 1977). Es ist gezeigt worden, daß die spezifische Bindung des Glukagons an die Leberzellmembran erhöht ist und so von einer verstärkten intrazellulären Adenylcyclaseaktivität begleitet wird, was u.a. die Glykogenolyserate erhöht (Felig et al., 1977). Gleichzeitig ist jedoch die Insulinbindung an die Zellmembran verringert, so daß trotz Hyperinsulinämie eine gewisse Insulinresistenz zu verzeichnen ist (Felig et al., 1977). Diese und die relative Glukagonüberempfindlichkeit beruhen also auf Änderungen der Rezeptoraffinität.

Daneben wird das Glukagon von der insuffizienten Niere auch anders gehandhabt, was die Hyperglukagonämie erklären dürfte,

die erwiesenermaßen nicht Folge einer verstärkten Hormonsekretion ist (Emmanouel et al., 1976). Das Bild der Glukagon- und Proglukagonfraktion ist in urämischen Seren nämlich ein völlig anderes als in Normalseren (Emmanouel et al., 1976). Da aber die Niere Hauptsitz des Glukagonabbaus ist, scheinen Veränderungen der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtrationsrate, wie sie im Zustand der Urämie vorkommen, ursächlich an der veränderten Konzentration der Glukagonkomponenten im Serum beteiligt zu sein (Sherwin et al., 1976). Die stark verzögerte metabolische Clearancerate des Glukagons ist somit Ausgangspunkt für die urämische Hyperglukagonämie (Sherwin et al., 1976). Die daneben bestehende veränderte Rezeptoraffinität der Leberzellen für Glukagon bei verminderter Insulinwirkung erklärt z.T. die urämische Hyperglykämie und Glukoseintoleranz. Diese wird mitbedingt durch eine zusätzliche prozentuale Erniedrigung der Insulinantwort nach Glukosebelastung trotz bestehender basaler Hyperinsulinämie (Isaac et al., 1972).

Die Urämie verändert neben dem Hormonmetabolismus, der Glykogensyntheserate, der Glykogenolyse und der Glykolyse auch die Glukoneogeneserate. Die Substrate für die Glukoneogenese werden in veränderten Relationen eingeschleust. So ist im Skelettmuskel die Alaninsynthese und -freisetzung erhöht, ebenso die Verwertung dieser Aminosäure für die Glukoseherstellung. Die Glukoneogenese trägt in der Urämie zu einem nicht unwesentlichen Teil zur Hyperglykämie bei.

In den verschiedenen Organen findet im Verlauf des akuten Nierenversagens eine Umverteilung des Glykogens statt. Zugleich sind die Glykogensynthese- und die Glykogenolyseraten verändert. Im Herzmuskel ist z.B. in der Anfangsphase der Urämie die Glykogensynthese stimuliert, so daß sich der Glykogenspiegel auf einem höheren Niveau einpendelt, welches im weiteren Verlauf trotz reduzierter Glykogensyntheseraten

erhalten bleibt (Penpargkul und Scheuer, 1974). Die Veränderungen im Glykogenstoffwechsel spiegeln sich in den Aktivitäten der Glykogensynthetase und der Glykogenphosphorylase wider. Es ist nicht bekannt, ob die veränderten Enzymaktivitäten Folge der Einwirkung urämischer Toxine sind oder durch Stoffwechselzwischenprodukte verursacht werden.

Es wurde der Einfluß von Somatostatin und Propranolol auf den Glykogenmetabolismus bilateral nephrektomierter Ratten und scheinoperierter Kontrollen unter Nahrungskarenz untersucht. In Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur und in der Leber bestimmten wir die Aktivitäten der Schlüsselenzyme Phosphorylase (aktive und inaktive Form) und Glykogensynthetase (aktive und inaktive Form), ebenso den Glykogen- und Proteingehalt. Im Serum wurden Blutglukose und Harnstoff-N unter den jeweiligen Bedingungen kontrolliert.

2. METHODIK

Es wurden weibliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 160 - 260 g verwendet. Die akute Urämie wurde durch bilaterale Nephrektomie erzeugt. Die Nieren wurden in Äthernarkose nach Dekapsulierung unter Schonung der Nebennieren entfernt (Gruppe der nephrektomierten Tiere = NE). Scheinoperierten Tieren wurde durch einen Mittellinienschnitt das Fell von dorsal durchtrennt und anschließend nach Durchschneiden der Rückenmuskulatur paravertebral der Abdominalraum eröffnet (Gruppe der scheinoperierten Tiere = SOP). Je 15 dieser Tiere erhielten nach dem operativen Eingriff weder Flüssigkeit noch feste Nahrung (Nü-NE, n = 15; Nü-SOP, n = 15). Je 15 Tiere wurden mit dem ß-Rezeptoren-Blocker Propranolol (Dociton^{R}) behandelt (ß-NE, n = 15; ß-SOP, n = 15). Dabei wurden je 10 Tiere unmittelbar postoperativ, je 10 Tiere unmittelbar postoperativ und 20 Stunden post operationem, je 10 Tiere postoperativ, 20 Stunden post operationem und 40 Stunden nach bilateraler Nephrektomie je 2.5 mg/kg Propranolol subkuta injiziert. Getötet wurden je 10 Tiere 20, 40 und 60 Stunden nach dem Eingriff. Insgesamt 20 Ratten wurden mit Somatostatin (SS) behandelt (SS-NE, n = 10; SS-SOP, n = 10). In 5-stündlichen Abständen wurden pro Ratte 250 ug Somatostatin s.c. injiziert. 20 Stunden nach dem operativen Eingriff wurden je 5 scheinoperierte und 5 nephrektomierte Tiere getötet, ebenso je 5 Tiere 40 Stunden post operationem. Die mit Somatostatin behandelten Tiere blieben ebenso wie die mit Propranolol behandelten Ratten ohne Flüssigkeitszufuhr und ohne jede feste Nahrung.

Unmittelbar vor Tötung der Tiere wurde aus dem Retroorbitalplexus je 1 - 2 ml Blut entnommen und nach Zentrifugation die Blutglukose sowie der Harnstoff-N durch Routinemethoden automatisiert analysiert. Nach Tötung der Tiere wurde sofort

Herz, Leber und Oberschenkelmuskulatur bis zur späteren enzymatischen Auswertung tiefgefroren.

Die tiefgefrorenen Organe wurden vor der Weiterverarbeitung gewogen und im 2.5.-fachen Volumen (EDTA 4mM, pH 7.0) homogenisiert (4° C) und anschließend für 10 Minuten bei 12000 x g zentrifugiert (4° C). Der so erhaltene Überstand gelangte zur Weiterverarbeitung. Die Aufbereitung der Leber erfolgte prinzipiell ebenso, jedoch enthielt der zur Homogenisierung verwandte Puffer außer 5 mM EDTA zusätzlich 50 mM NaF und 250 mM Succhrose, pH 7.5.

Der Proteingehalt des Rohextraktes wurde nach Lowry et al. (1951) bestimmt. Dazu werden folgende Reagenzien verwendet:

A: 2 % $Na_2 CO_3$ in 0.1 N NaOH

B: 0.5 % $CuSO_4 \times 5 H_2O$

C: 1 % Natrium-Kalium-Tartrat

D: 48 ml von A mit 1 ml von C vermischen, dann erst 1 ml von B dazugeben

E: Folinreagenz (mit Aquatest 1 : 2 verdünnen)

Durchführung:
Je 0.5 ml der Proben werden mit 5 ml Reagenz D vermischt. Nach genau 10 Minuten werden 0.5 ml der Lösung E dazu gegeben und nach weiteren 10 Minuten mißt man die Extinktion bei 578 nm. Für die Erstellung einer Eichkurve diente Rinderserumalbumin in einer Konzentration von 50 - 500 ug/ml. Als Leerwert verwendeten wir 0.5 ml Wasser, damit wurde wie mit den übrigen Proben verfahren. Da die Proteinbestimmung

nach Lowry für unsere Messungen nur zwischen Konzentrationen von 50 und 500 ug/ml linear ist, wurde der Rohextrakt vor Versuchsbeginn mit Aquatest 1 : 50 und 1 : 100 verdünnt.

Zur Glykogenbestimmung wurde ein Testverfahren angewandt - modifizierung nach MONTGOMERY (1957).

Erforderliche Reagenzien:

1. 10 % TCA
2. 96 % Äthanol
3. 40 % Phenol
4. Konz. H_2SO_4

Durchführung: 0.5 ml Probe versetzt man mit 0.5 ml 10 % Trichloressigsäure (TCA) und inkubiert diese Mischung für 10 min bei 0 Grad C. Anschliessend wird 10 min bei 3000 x g zentrifugiert und der Überstand mit 2.2 ml 96 % Äthanol versetzt, so daß eine Endkonzentration für Äthanol von 66 % erreicht wird. Nach weiterer 10 minütiger Inkubation bei 0 Grad C wird die Mischung 15 min bei 3000 x g zentrifugiert und der Niederschlag in 2 ml Aqua dest. aufgenommen. Hinzu fügt man nun 0.2 ml 40 % Phenol und 5 ml konz. H_2SO_4 und mißt nach 30 min die Extinktion bei 492 nm. Standard aus einer Glykogeneichkurve ermittelt in Verdünnungen zwischen 10 und 100 ug Glykogen/ml. Als Leerwert dienen 2 ml aqua dest. + 0.2 ml 40 % Phenol + 5 ml konz. H_2SO_4.

Die Aktivität der PHOSPHORYLASE wurde nach Hedrick und Fischer (1965), analysiert.

Für die Bestimmung der Phosphorylase a werden folgende Reagenzien benötigt:

1. ST-Substrat, bestehend aus 0.1 M Na-Maleat, pH 6.8, 2 % Glykogen (AMP-frei) und 0.15 M Glucose -1- Phosphat.

2. Stop-Reagenz, welches sich aus 300 ml 2.5 % Ammoniummolybdat, 2.7 ml 10 % SDS und 42 ml konz. H_2SO_4 ad 2700 ml aqua dest. zusammensetzt.

3. ANSA bestehend aus 148.7 g $NaHSO_3$, 5.0 g Na_2SO_3 und 2.5 g 1-Amino-2- Hydroxynaphthalinsulfonsäure ad 4000 ml aqua dest.

Durchführung: Der Rohextrakt wird vor Versuchsbeginn mit einem Verdünnungspuffer, der aus 10 mM Glycerophosphat (GP) und 40 mM Mercaptoäthanol (ME) besteht, 1 : 10 bzw. 1 : 20 verdünnt.

0.1 ml dieser Proben werden zeitabhängig mit 0.1 ml ST-Substrat für 15 min bei 30° C im Wasserbad inkubiert und dann mit 4.5 ml Stop-Reagenz versetzt, um nach weiteren 15 min 0.25 ml ANSA zuzugeben. Bei 578 nm werden die Proben nach Ablauf von 30 min photometriert.

Um die Phosphorylase b zu messen, werden die Proben mit Puffer (10 mGP, 20 mME) 1 : 50 bzw. 1 : 100 verdünnt. Anstelle von ST - Substrat wird CT - Substrat (0.1 M Na-Maleat, pH 6.8, 2 % Glykogen, 2 mM AMP, 0.15 M Glucose - 1 - Phosphat) eingesetzt, im übrigen in gleicher Weise verfahren. CT-Substrat für die Leberphosphorylase enthält anstelle von AMP 0.7 M Na_2SO_4 nach Stalmuns und Hers (1975). Da

freies Phosphat im Homogenat die Meßwerte für Phosphorylase verfälscht, muß dieses ebenfalls bestimmt werden und von den ermittelten Phosphorylasewerten subtrahiert werden. Die Proben werden für die Phosphatbestimmung mit aqua dest. 1 : 10 verdünnt. Ansonsten ist die Versuchsdurchführung mit der oben beschriebenen Phosphorylasebestimmungsmethode identisch.
Ein 100 mM Na_2HPO_4/ NaH_2PO_4-Standard dient bei den drei Versuchen der Eichkurvenherstellung.

Berechnung der Einheiten Phosphorylase/min/mg

$$\frac{OD_{Probe} \times \text{Verdünnung X } 10}{OD_{Standard} \times 15 \times \text{mg/ml Protein}}$$

Der GLYKOGEN - SYNTHETASE - Aktivitätstest wurde nach Thomas et al. (1968) ausgeführt.

Die benötigten Reagenzien sind:

1. 3.75 mM ^{3}H- UDP - Glucose (21.2 mg UDP-Glucose auf 10 ml aqua dest. + 0.1 ml ^{3}H - UDP - Glucose)

2. Stammlösung zur Bestimmung der D + I-Form:
   4 ml 10 % Glykogen + 4 ml 0.625 M Tris/HCl + 0.0125 M EDTA + 0.156 M $MgCl_2$, pH 7,6 + 2 ml 0.0625 M Glucose - 6 - Phosphat

3. Stammlösung zur Bestimmung der I-Form:
   4 ml 10 % Glykogen + 4 ml 0.625 M Tris/HCl + 0.0125 M EDTA + 0.156 M $MgCl_2$, pH 7.6 + 2 ml aqua dest.

Durchführung: Zur Bestimmung der Synthetase I werden 50 ul Probe mit 100 ul ^{3}H - UDP - Glucose und 20 ul Stammlösung 3 bei 30° C inkubiert. Um die D + I-Form der Synthetase zu bestimmen, wird statt Stammlösung 3 Stammlösung 2 hinzugefügt. Nach 3 bzw. 6 min werden je 50 ul der Inkubationslösungen auf ein Whatman-Filterplättchen gegeben und die Plättchen anschließend für 20 min in 66 % Äthanol (4° C) getaucht. Danach wird die freie Radioaktivität in frischer Äthanollösung (4° C) ausgewaschen. Für 5 min werden die Plättchen in Acetonlösung gegeben und anschließend getrocknet. Die getrockneten Plättchen werden in Szintillationsgläschen gegeben und mit 5 ml Rotiszint 11 (Fa. Roth) versetzt.
Als Leerwert nimmt man ein leeres Filterplättchen in der Badeflüssigkeit (cpm_o).
Als Totalwert dient ein Filterplättchen, welches mit 50 ul ^{3}H - UDP - Glucose versetzt worden ist (cpm_{total}).

Einheiten Glykogen-Synthetase/min/mg:

$$\frac{\text{cpm (Probe)} \times 187.5 \times 20}{\text{t (3 bzw. 6)} \times \text{cpm}_{(\text{total})} \times \text{mg/ml Protein}}$$

3. ERGEBNISSE

3.1 Verhalten des Körpergewichtes

Tab. 1 zeigt die Gewichtsveränderungen innerhalb 60 Stunden nach bilateraler Nephrektomie (NE) und nach Scheinoperation (SOP) bei Ratten, die weder Flüssigkeit noch feste Nahrung zugeführt bekamen (n = 30). 30 Tiere verblieben ohne Behandlung, 30 nüchterne Tiere erhielten Dociton^{R} subkutan, je 20 nüchterne Ratten Somatostatin subkutan.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt der durchschnittliche Gewichtsverlust 9 g, nach Scheinoperation 17 g. Besteht die Urämie 40 Stunden, so hat sich die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme in beiden Gruppen in vergleichbarer Weise verlangsamt. Die nephrektomierten Tiere haben nach 40 Stunden 14 g, die scheinoperierten 22 g abgenommen. Zwischen der 40. und 60. Stunde nach bilateraler Nephrektomie verlangsamt sich der Gewichtsverlust weiter auf insgesamt 17 g, scheinoperierte Tiere haben innerhalb dieser Zeit 29 g abgenommen. Berechnet man den prozentualen Gewichtsverlust, so beträgt er bei den bilateral nephrektomierten Ratten nach 20 Stunden 4.2 %, nach 40 Stunden 6.7 % und nach 60 Stunden 7.9 %. Die scheinoperierten Tiere haben in den gleichen Zeitintervallen 7.6 % bzw. 12.5 % bzw. 14.1 % abgenommen. Wird der nach 60 Stunden pro Gruppe maximal erreichte Gewichtsverlust mit 100 % angegeben, so zeigt sich, daß während der ersten 20 Stunden der akuten Urämie 53.2 % des gesamten Gewichtsverlustes in diesen Zeitraum fallen. Praktisch identische Werte mit 53.9 % Verlust werden bei den scheinoperierten Vergleichstieren gefunden. Nach 40 Stunden Urämiedauer beträgt diese relative Gewichtsabnahme

84.8 %, bei den scheinoperierten Versuchstieren 88.7 %.

Nach 20 Stunden haben die mit Propranolol behandelten akut urämischen Ratten 12 g abgenommen, die scheinoperierten Kontrollen dagegen 16 g. 40 Stunden post operationem beträgt die absolute Abnahme der binephrektomierten Tiere 14 g, die Kontrollen haben 23 g abgenommen. Nach insgesamt 60 Stunden beträgt der gesamte Gewichtsverlust der scheinoperierten Tiere mit 31 g fast das Doppelte dessen, was die urämischen Ratten abgenommen haben (16 g). Die prozentualen Gewichtsverluste der binephrektomierten Tiere betragen nach 20 Stunden 5.6 %, nach 40 Stunden 6.4 % und nach 60 Stunden 7.6 %. Scheinoperierte Tiere dagegen haben 20 Stunden nach dem Eingriff 7.2 %, nach 40 Stunden 11.9 % und nach 60 Stunden mit 14.4 % nahezu das Doppelte an Gewicht abgenommen im Vergleich zu den binephrektomierten Tieren. Veranschlagt man nun wieder den nach 60 Stunden erreichten Gesamtgewichtsverlust mit 100 %, so entfallen nach Nephrektomie auf die ersten 20 Stunden der akuten Urämie eine relative Abnahme von 73.7 %, bei den scheinoperierten Tieren von 50 %. Besteht das akute Nierenversagen 40 Stunden, so haben die binephrektomierten Ratten 84.2 % im Vergleich zu 82.6 % nach Scheinoperation abgenommen.

Da der Allgemeinzustand der mit Somatostatin (SS) behandelten urämischen Ratten sehr schlecht war, wurde darauf verzichtet, eine Gruppe nephrektomierter Tiere über ein 60-Stunden-Intervall zu untersuchen. Die binephrektomierten, Somatostatin-behandelten Ratten haben währen der ersten 20 Stunden der akuten Urämie 1 g an Körpergewicht zugenommen, während es nach Scheinoperation unter diesen Bedingungen zu einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von

12 g kommt. 40 Stunden nach Nephrektomie verzeichneten wir eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich 2.3 g (n = 4). 1 Tier verlor aufgrund einer heftigen Diarrhoe 25 g und wurde von der Berechnung der Durchschnittswerte ausgenommen. Die Gewichtsabnahme betrug bei den scheinoperierten, Somatostatin-behandelten Kontrollen nach 40 Stunden 15 g. Prozentual kam es 24 Stunden nach Binephrektomie zu einer Zunahme des Körpergewichtes um 0.3 %, nach Scheinoperation zu einer Abnahme von 5.5 %. Nach 40 Stunden betrug die prozentuale Gewichtsabnahme nach Nephrektomie 1 %, nach Scheinoperation 7.1 %. Veranschlagt man den erreichten 40-Stunden-Wert der Gesamtgewichtsabnahme mit 100 %, so sieht man, daß die nephrektomierten Tiere nach 20 Stunden 9.4 % des Körpergewichts zugenommen haben, die scheinoperierten Ratten bereits 77.5 % des nach 40 Stunden resultierenden Gesamtgewichts abgenommen haben. In den folgenden 20 Stunden nehmen diese Tiere noch 22.5 % ab, während der gesamte Gewichtsverlust nach Nephrektomie ausschließlich in diesen Zeitraum fällt.

3.2. Verhalten des Blutzuckers

Der Blutzuckerspiegel der akut urämischen Tiere ist in jeder Phase des Nierenversagens signifikant höher als der der scheinoperierten Vergleichstiere. 20 Stunden nach Binephrektomie erreicht der Blutzucker mit 92 mg/dl seinen höchsten Stand, fällt bis zur 40. Stunde auf 80 mg/dl ab und erreicht nach insgesamt 60 Stunden einen Wert von 89 mg/dl. Die nüchternen scheinoperierten Kontrollen haben 20 Stunden nach dem Eingriff einen Blutzucker von 75 mg/dl,

nach weiteren 20 Stunden 74 mg/dl und 60 Stunden post operationem einen Wert von 76 mg/dl erreicht.

20 Stunden nach Binephrektomie liegt demnach der Blutzucker 22 % über dem Wert der scheinoperierten Tiere, dauert die akute Urämie 60 Stunden, so liegt der Blutzucker 17 % höher als bei den entsprechenden Scheinoperierten Ratten.

Nach subkutaner Injektion des ß-Rezeptoren-Blockers Propranolol liegen wiederum sämtliche gemessenen Blutzuckerwerte der urämischen Ratten signifikant über den nichturämischen Vergleichstieren. 20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie beträgt der Blutzucker durchschnittlich 76 mg/dl, nach weiteren 20 Stunden erreicht der Blutzucker einen Wert von rund 96 mg/dl. Nach 60-stündiger akuter Urämie ist der Blutzucker schließlich auf 158 mg/dl angestiegen. Die entsprechenden Vergleichstiere haben 20 Stunden nach Scheinoperation einen Blutzucker von 69 mg/dl nach 40 Stunden von 73 mg/dl und nach 60 Stunden von 82 mg/dl erreicht.

Sowohl bei den akut urämischen als auch bei den scheinoperierten Vergleichstieren hat die Blutzuckerkurve unter Gabe von Dociton^{R} während der 60-stündigen Beobachtungszeit einen ansteigenden Verlauf. Die Blutzuckerwerte der akut urämischen Ratten liegen dabei deutlich über den scheinoperierten Kontrollen. 20 Stunden nach Bineprektomie liegt hier der Blutzuckerwert um 11 % höher als der nach Scheinoperation bestimmte Wert, 40 Stunden nach operativer Entfernung beider Nieren sind die Blutzuckerwerte durchschnittlich um 31 % höher und nach weiteren 20 Stunden beträgt der Unterschied bereits 92 %.

Die durchschnittlichen Blutzuckerwerte der mit Somatostatin behandelten akut urämischen Ratten sind 20 und 40 Stunden nach akuter Urämie wiederum signifikant höher als die entsprechenden Werte der scheinoperierten Vergleichstiere. So beträgt 20 Stunden nach Nephrektomie der Blutzucker 118 mg/dl gegenüber 100 mg/dl nach Scheinoperation. 40 Stunden nach dem Eingriff liegt der Blutzucker bei 137 mg/dl, während der Blutzucker der entsprechenden scheinoperierten Vergleichstiere mit 98 mg/dl praktisch unverändert bleibt.

20 Stunden nach akuter Urämie messen wir einen um 18 % höheren Blutzucker als bei den mit Somatostatin behandelten scheinoperierten Tieren. 40 Stunden später haben wir einen um 40 % höheren Mittelwert als bei den Vergleichsratten ermittelt.

3.3 Verhalten des Harstoff-N

Der Harnstoff-N-Spiegel der akut urämischen Ratten zeigt während der 60-stündigen Urämie einen stark ansteigenden Verlauf. 20 Stunden nach Binephrektomie betrug der Harnstoff-N 184 mg/dl, nach 40 Stunden 274 mg/dl und nach 60 Stunden 404 mg/dl. Bei den scheinoperierten Kontrollratten wurden nach 20 Stunden ein Wert von 21 mg/dl ermittelt, nach 40 Stunden von 19 mg/dl und nach 60 Stunden ein Wert von 24 mg/dl.

Wird der durchschnittliche Harnstoff-Stickstoff der scheinoperierten Tiere mit 21.5 mg/dl angegeben und = 100 % gesetzt, so beträgt die Steigerung 20 Stunden nach Nephrektomie 756 %, nach 40 Stunden 1176 % und nach 60 Stunden 1779 %.

Auch der Harnstoff-N-Spiegel der akut urämischen mit Propranolol behandelten Ratten zeigt während des 60-stündigen Verlaufs eine stark steigende Tendenz, jedoch liegen die Werte niedriger als für die nüchternen Tiere nach Binephrektomie. 20 Stunden nach Binephrektomie beträgt der Harnstoff-N der Propranolol-behandelten Tiere 128 mg/dl, nach 40 Stunden 266 mg/dl und nach 60 Stunden 346 mg/dl. Die Werte für die scheinoperierten Vergleichstiere liegen bei 19 mg/dl bzw. 17 mg/dl bzw. 22 mg/dl.

Wird wiederum der Mittelwert des Harnstoff-Stickstoffs der scheinoperierten Ratten mit 100 % angegeben, so beträgt der prozentuale Unterschied zu den Werten nach Binephrektomie nach 20 Stunden 586 %, nach 40 Stunden 1502 % und nach 60 Stunden 1445 %.

Vergleicht man nun die Harnstoff-N-Werte der akut urämischen Tiere, die mit Propranolol behandelt wurden, mit den nephrektomierten Vergleichsratten, so liegen ohne Propranolol die Harnstoff-N-Werte nach 20 Stunden um 44 % höher, nach 40 Stunden betragen die Vergleichswerte 3 % und nach 60 Stunden 17 %. (Es wurde der Harnstoff-N-Wert der mit Propranolol behandelten nephrektomierten Ratten hierbei als Bezugsgröße = 100 % gesetzt.)

Nach Somatostatin-Behandlung liegen die Harnstoff-N-Werte der nephrektomierten Ratten deutlich über den Vergleichsgruppen mit und ohne Dociton^{R}. 20 Stunden nach bilateraler Entfernung der Nieren haben wir eine Erhöhung des Harnstoff-N unter Somatostatin-Injektion auf 186 mg/dl ermittelt, nach 40 Stunden einen Harnstoff-N von 337 mg/dl bestimmt. Die Werte für die scheinoperierten Vergleichstiere liegen nach

20 Stunden bei 23 mg/dl und nach 40 Stunden bei 21 mg/dl.

Wird der Harnstoff-N-Wert der scheinoperierten mit Somatostatin-behandelten Tiere = 100 % gesetzt, so liegt der Harnstoff-N 20 Stunden nach Binephrektomie um 703 % höher, nach 40 Stunden um 1475 % über den Vergleichswerten.

Werden die Harnstoff-N-Werte nach Propranolol-Injektion 20 und 40 Stunden nach Nephrektomie mit 100 % angegeben, so liegen die Vergleichswerte für die mit Somatostatin behandelten Ratten bei 145 % bzw. 127 %.

Setzt man den Harnstoff-N-Wert der nephrektomierten Tiere ohne jede zusätzliche Behandlung 20 und 40 Stunden nach dem Eingriff = 100 %, so liegen die mit Somatostatin behandelten Vergleichswerte bei 101 % bzw. bei 124 %.

3.4. Protein- und Glykogenstoffwechsel im Herzmuskel

Nach bilateraler Nephrektomie findet man eine verstärkte Aktivität der Phosphorylase verglichen mit der Enzymaktivität scheinoperierter Kontrolltiere.

Die aktive a-Form des Enzyms hat nach 20 Stunden Urämiedauer einen Wert von 503 ± 252 nmol x min^{-1} x mg^{-1} erreicht, während sie bei dem scheinoperierten Vergleichskollektiv eine Aktivität von 311 ± 56 nmol x min^{-1} x mg^{-1} aufweist. Besteht das Nierenversagen 40 Stunden, so sinkt die Phosphorylase ab auf 264 ± 84 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, nach Scheinoperation auf 150 ± 135 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. 60 Stunden nach dem operativen Eingriff ist die Aktivität der Phosphorylase-

a nur noch gering: bei den binephrektomierten Ratten beträgt der Wert 67 ± 13.2, bei den scheinoperierten 23,4 ± 12.8 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Der Normalwert der Phosphorylase a liegt bei unbehandelten Ratten bei 288 ± 34 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Ausgehend von diesem 100 %-Wert beträgt die prozentuale Aktivitätsteigerung 20 Studen nach Binephrektomie 75 %. Nach 40 Stunden ist die Phosphorylase a auf einen Wert abgesunken, der 8 % unter dem Normalwert liegt. 60 Stunden nach dem Eingriff beträgt die Aktivität dieses Glykogen-spaltenden Enzyms nur noch 23 % des Normwertes. Bei dem scheinoperierten Vergleichskollektiv findet sich nach 20 Stunden eine Phosphorylase-a-Aktivität, die nur 8 % über dem Normalwert liegt. Nach 40 Stunden ist dieser Wert auf 52 % abgesunken, um bis zur 60. Stunde post operationem auf eine Restaktivität von 8 % abzufallen. Der Spitzenwert der Phosphorylase a ist sowohl bei den nephrektomierten, als auch bei den scheinoperierten Tieren nach 20-stündiger Versuchsdauer erreicht. Die Differenz zwischen den Werten 20 und 60 Stunden nach Scheinoperation ist mit 287 nmol x min^{-1} x mg^{-1} praktisch identisch mit dem Mittelwert für dieses Enzym bei unbehandelten Ratten. Bei den akut urämischen Tieren ist die Differenz zwischen den Analogenwerten auf 152 % erhöht.

Phophorylase b, die inaktive Enzymform, ist während der ersten 40 Stunden der akuten Urämie 55 % über dem Normalwert gelegen. In der 3. von uns untersuchten Urämiephase (40. - 60. Stunde nach Binephrektomie) fällt die Phosphorylase b auf 418 ± 94 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und liegt damit 65 % unter dem Normalwert, der bei unbehandelten Ratten mit 1182 ± 83 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ermittelt wurde.

Das scheinoperierte Vergleichskollektiv zeigt 20 und 40 Stunden nach dem Eingriff ebenfalls signifikant erhöhte Phosphorylase-b-Werte. Sie liegen mit 1570 ± 401 und 1640 ± 338 nmol x min^{-1} x mg^{-1} 33 % bzw. 39 % über dem Normalwert (unbehandelte Ratten). Im 3. Versuchszeitraum (40. - 60. Stunde nach Scheinoperation) fällt die Aktivität der Phosphorylase b auf 424 ± 59 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und liegt damit 64 % unter der Norm, jedoch in gleicher Größenordnung wie bei den binephrektomierten Vergleichsratten.

Die Glykogensynthetase existiert ebenfalls in einer inaktiven D- und in einer aktiven I-Form, die ineinander überführbar sind. Der Normalwert der Glykogensynthetase (I-Form) im Herzmuskel unbehandelter Ratten beträgt 2.63 ± 0.34 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, der Wert für die Gesamtaktivität des Enzyms (D- + I-Form) 4.81 ± 0.45. Für die D-Form ergibt sich ein Normalwert von 2.18 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, entsprechend 45 % der Gesamtaktivität.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ist die aktive I-Form der Glykogensynthetase auf 1.26 ± 0.77 abgesunken, um im weiteren Urämieverlauf bis zur 40. Stunde auf 0.52 ± 0.22 abzufallen und 60 Stunden nach Nephrektomie wieder einen Wert von 0.91 ± 0.14 nmol x min^{-1} x mg^{-1} zu erreichen. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren stimmt die Tendenz dieser Veränderung mit den am urämischen Tier erhobenen Befunden überein. 20 Stunden nach Scheinoperation ist die I-Form der Glykogensynthetase auf 1.47 ± 0.94, nach 40 Stunden auf 0.61 ± 0.17 abgefallen und steigt bis zur 60. Stunde wiederum auf 0.93 ± 0.14 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Veranschlagt man den Normalwert mit 100 %, so sieht man, daß die Enzymaktivität 20 Stunden nach bilateraler Nephrek-

tomie um 52 %, 40 Stunden danach um insgesamt 80 % abgesunken ist, um im letzten beobachteten Urämiedrittel wieder leicht anzusteigen (15 % gegenüber dem 40-Stunden-Wert). Analog errechnet sich für die scheinoperierten Tiere nach 20 Stunden ein Abfall der aktiven Synthetaseform von 44 %, nach 40 Stunden beträgt er 77 %. Bis zur 60. Stunde steigt auch in diesem Kollektiv die Aktivität des Enzyms wiederum etwas an (ebenfalls 15 %, bezogen auf den Wert 40 Stunden nach Scheinoperation).

Bei der Bestimmung der Gesamtaktavität der Glykogensynthetase ergeben sich für die urämischen Ratten in den genannten Intervallen folgende Resultate: 2.96 ± 0.86 (20 Stunden), 0.83 ± 0.32 (40 Stunden) und 1.11 ± 0.21 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (60 Stunden). Bei den scheinoperierten Tieren errechnen sich zu den entsprechenden Zeitpunkten folgende Aktivitäten: 2.41 ± 1.18 bzw. 0.95 ± 0.24 bzw. 1.22 ± 0.61 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Bezogen auf die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase unbehandelter Ratten (4.81 nmol x min^{-1} x mg^{-1} = 100 %) ergibt sich 20 Stunden nach Beginn der Urämie ein Abfall von 39 %, nach 40 Stunden sieht man nur noch 17 % Restaktivität und im letzten Beobachtungsdrittel erfolgt dann ein geringer Anstieg auf 23 % Restaktivität. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren finden sich die folgenden prozentualen Veränderungen: 20 Stunden nach dem operativen Eingriff ein Abfall um 50 %, nach 40 Stunden um 80 % und bis zur 60. Stunde ein geringer Anstieg auf 25 % Restaktivität.

Der Proteingehalt im Herzmuskel akut urämischer Ratten liegt während der Gesamturämiedauer unter dem Normalwert. Bei unbehandelten Ratten findet man eine Proteinkonzentration von 17.9 ± 0.99 mg/ml.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ist der Proteingehalt auf 12.7 ± 1.5 mg/ml abgesunken. Dieser Spiegel wird während der dann folgenden 20 Stunden aufrecht-erhalten (12.9 ± 1.1 mg/ml) und steigt bis zur 60. Stunde nach Urämiebeginn wieder auf einen Wert von 15.8 ± 1.4 mg/ml. Der Proteingehalt im Herzmuskel scheinoperierter Vergleichstiere ist zu allen Zeitpunkten höher als bei den akut urämischen Ratten, liegt aber auch deutlich unter dem Normalwert. 20 Stunden nach Scheinoperation beträgt die Proteinkonzentration im Herzmuskel 13.6 ± 1.3 mg/ml, also 0.9 mg/ml mehr als bei den urämischen Vergleichsratten und 4.3 mg/ml weniger als bei den gesunden Normaltieren. Nach 40-stündigem Fasten sinkt der Eiweißgehalt gering um weitere 0.4 mg/ml (13.2 ± 3.2 mg/ml). Bis zur 60. Stunde nach Versuchsbeginn steigt der Proteingehalt im Herzmuskel auch nach Scheinoperation auf 17.0 ± 1.8 mg/ml und erreicht nahezu den Normalwert.

Veranschlagt man den Proteinnormalwert (17.9 mg/ml) mit 100 %, so beträgt der Konzetrationsabfall während der ersten 20 Stunden der Urämie 29 %. Nach 40 Stunden liegt der Proteingehalt im Herzmuskel 28 % unter dem Normalwert. Im letzten Urämiedrittel ist der Eiweißgehalt nur noch 12 % unter der Norm gelegen. Im scheinoperierten Vergleichskollektiv beträgt der Eiweißverlust in den ersten 20 Stunden 24 %, nach 40 Stunden 26 % und liegt im letzten Versuchsdrittel nur noch 5 % unter dem Normalwert.

Der Glykogengehalt im Herzmuskel akut urämischer Ratten liegt während der ersten 40 Stunden der Urämie unter dem Normalwert und steigt im letzten Beobachtungsdrittel auf Werte an, die viermal höher sind als dies bei unbehandelten Tieren der Fall ist. Der Normalwert des Glykogens wurde mit

3.5 ± 1.2 ug/mg Protein bestimmt. Während der 60-stündigen Versuchszeit übersteigt der Glykogengehalt in den Herzen scheinoperierter Vergleichstiere ebenfalls den Normalwert.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt der Glykogengehalt 3.4 ± 3.3 ug/mg Protein. Der Mittelwert der scheinoperierten Vergleichstiere liegt mit 4.4 ± 4.5 ug/mg Protein deutlich über dem Normalwert. 40 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ist die Glykogenkonzentration mit 1.2 ± 1.1 ug/mg Protein auf das niedrigste Niveau abgefallen. Bei der scheinoperierten Vergleichsgruppe ergibt sich ein Mittelwert von 5.3 ± 6.3 ug/mg Protein. 60 Stunden nach Binephrektomie ist der Glykogengehalt in den Herzmuskeln stark angestiegen: Man findet eine mittlere Glykogenkonzentration von 14.2 ± 4.2 ug/mg Protein. Alle Versuchstiere zeigen Spiegel, die weit über dem Normalwert liegen. Der niedrigste Einzelwert ist mit 9.2 ug/mg Eiweiß fast dreimal so hoch wie der Normalwert, der höchste Einzelwert mit 20.1 ug/mg Protein nahezu sechsmal so hoch. Der Mittelwert ist viermal höher als der Normalwert, liegt aber um 5.4 ug/mg Protein unter dem bei den scheinoperierten Vergleichstieren gefundenen Wert (19.6 ± 20.3 ug/mg Eiweiß).

Veranschlagt man den Normalwert (3.5 ug/mg Protein) mit 100 %, so finden wir 20 Stunden nach Binephrektomie keine wesentliche Veränderung der Glykogenkonzentration (97 %). Nach 40 Stunden ist der Glykogengehalt auf 34 % gesunken. Besteht die akute Urämie 60 Stunden, so hat in den Herzen akut urämischer Ratten eine deutliche Glykogenanreicherung stattgefunden: Die Spiegel liegen nun 306 % über dem Normalwert und 1083 % über dem 40-Stunden-Wert, wenn dieser mit 100 % als Bezugsgröße dient.

Die scheinoperierten Vergleichstiere weisen 20 Stunden nach Versuchsbeginn einen Glykogenmittelwert auf, der 23 % über dem Normalwert liegt. Nach 40 Stunden erhöht sich der Glykogenspiegel im Mittel auf 151 %. 60 Stunden nach Operation übersteigt der Glykogengehalt im Mittel mit 560 % deutlich die Norm.

Nach Propranololinjektion finden wir zu allen Zeitpunkten der akuten Urämie eine erniedrigte Phosphorylase-a-Aktivität im Herzmuskel. Sie fällt im Verlauf der 60-stündigen Beobachtungszeit kontinuierlich ab. Auch im Herzmuskel scheinoperierter, mit Propranolol behandelten Ratten ist die Phosphorylase-a-Aktivität deutlich vermindert im Vergleich zu den scheinoperierten Tieren ohne Beta-Rezeptoren-Blockade.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie liegt die Phosphorylase-a-Aktivität bei 136 ± 52 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, um nach 40 Stunden einen Wert von 67 ± 38 nmol x min^{-1} x mg^{-1} zu erreichen. 60 Stunden nach Binephrektomie findet sich ein Wert von 45.0 ± 17 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren erreicht die Phosphorylase a 20 Stunden nach Versuchsbeginn eine Aktivität von 155 ± 69 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, die bis zur 40. Stunde auf 56 ± 23 nmol x min^{-1} x mg^{-1} abfällt. Im Gegensatz zu den nephrektomierten Tieren sinkt die Aktivität auch im letzten Versuchsdrittel noch weiter auf 25 ± 14 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Veranschlagt man den Normalwert (288 ± 34 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 %, so sieht man, daß bei binephrektomierten Raten nach 20 Stunden die Phosphorylase-Aktivität auf 47 %

erniedrigt ist. Nach 40 Stunden macht der aktive Anteil der Phosphorylase nur noch 23 % des Normalwertes aus und nach 60-stündiger Urämie ist die Phosphorylase a auf ein Niveau abgesunken, das 84 % unter dem Normalwert liegt. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren ergeben sich folgende Resultate: 20 Stunden nach Operation beträgt die Phosphorylase-a-Aktivität 54 % des Ausgangswertes, nach 40 Stunden bzw. 60 Stunden 22 % bzw. 9 %.

Die Phosphorylase b, inaktive Form der Phosphorylase, erreicht 20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie Werte, die 50 % unter dem Normalwert liegen (672 ± 65 nmol x min^{-1} x mg^{-1}). Nach der 40. Stunde haben wir eine Gesamtaktivität von 1129 ± 147 nmol x min^{-1} x mg^{-1} bestimmt. 60 Stunden nach Binephrektomie erreicht die Aktivität 753 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Die bei den scheinoperierten Tieren nach 20 Stunden gefundene Phosphorylase-b-Aktivität liegt mit 676 ± 88 nmol x min^{-1} x mg^{-1} auf dem gleichen Niveau wie die urämischen Ratten. Nach 40 Stunden ist auch in diesem Kollektiv die Phosphorylase-b-Aktivität angestiegen (841 ± 299 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) und fällt wie bei den binephrektomierten Ratten bis zur 60. Stunde wieder ab (755 ± 140 nmol x min^{-1} x mg^{-1}).

Der Normalwert der Phosphorylase b beträgt 1182 ± 83 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (100 %). 20 Stunden nach Binephrektomie wie auch nach Scheinoperation liegen die Werte 43 % unter dem Normalwert. 40 Stunden nach bilateraler Nephrektomie hat die Phosphorylase-b-Aktivität ihren Ausgangswert nahezu wieder erreicht (96 %), während der Vergleichswert der scheinoperierten Tiere 71 % erreicht. 60 Stunden nach Urämiebeginn - ebenso nach Scheinoperation - unterschreitet die Phosphorylase b den Normalwert um 36 %.

Die spezifische Aktivität der aktiven I-Form der Glykogensynthetase liegt im Herzmuskel akut urämischer, mit Propranolol behandelten Ratten absolut betrachtet in niedrigerer Konzentration vor als im Herzen unbehandelter Tiere. Auch in der Herzmuskulatur scheinoperierter Vergleichstiere ist die Konzentration der Glykogensynthetase (I-Form) herabgesetzt.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie findet man eine spezifische Aktivität von 0.96 $\pm$ 0.44 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (Normalwert 2.63 $\pm$ 0.37 nmol x min^{-1} x mg^{-1}). Die Aktivität fällt weiter ab und erreicht 40 Stunden nach Binephrektomie den Minimalwert von 0.88 $\pm$ 0.42 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Nach 60 Stunden ist die aktive Form des Enzyms auf 1.07 $\pm$ 0.33 nmol x min^{-1} x mg^{-1} angestiegen. Mit 1.16 $\pm$ 0.54 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ist die Glykogensynthetase (I-Form) 20 Stunden nach Scheinoperation geringgradig aktiver als bei den akut urämischen Ratten. Sie fällt während der folgenden 20 Stunden jedoch stärker ab und erreicht nach 40 Stunden einen Wert von 0.73 $\pm$ 0.45 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, der bis zum Versuchsende (nach 60 Stunden) erneut ansteigt, um den 20 Stunden Ausgangswert zu erreichen (1.18 $\pm$ 0.56 nmol x min^{-1} x mg^{-1}).

Wird der Normalwert mit 100 % veranschlagt, so liegt die Aktivität der Glykogensynthetase (I-Form) 20 Stunden nach Binephrektomie 63 % unter dem Normalwert, nach 40 Stunden 66 % unter der Norm. Nach 60 Stunden beträgt die Restaktivität wieder 41 %. 20 Stunden nach Scheinoperation liegen die Vergleichswerte bei 44 %, nach 40 Stunden bei 28 %, zum Versuchsende bei 45 % des Normalwertes.

Der Normalwert der Glykogensynthetase-Gesamtaktivität (D + I-Form) im Herzmuskel gesunder Ratten ist 4.81 $\pm$ 0.45 nmol

x min^{-1} x mg^{-1}. Bei einer Aktivität der I-Form von 2.63 errechnet sich für die D-Form ein Ausgangswert von 2.18 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. 55 % der Glykogensynthetase-Aktivität liegen in der aktiven I-Form vor. Bei den akut urämischen Rattenherzen liegt die Aktivität der Glykogensynthetase (D + I-Form) während der Dauer der Urämie unter dem Normalwert. Ein Minimum findet sich 40 Stunden nach Binephrektomie, der 20- und 60-Stundenwert sind praktisch identisch.

20 Stunden nach Binephrektomie finden wir eine Aktivität von 1.34 $\pm$ 0.61 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Die Gesamtsynthetase fällt dann leicht ab und erreicht nach 40 Stunden einen Wert von 1.20 $\pm$ 0.49 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Nach 60 Stunden ist ein Wert von 1.38 $\pm$ 0.32 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ermittelt. 20 Stunden nach Scheinoperation liegen die Vergleichswerte bei 1.55 $\pm$ 0.65 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, nach 40 Stunden bei 0.93 $\pm$ 0.43 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und nach 60 Stunden bei 1.56 $\pm$ 0.75 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Setzt man den Gesamtsynthetasewert unbehandelter Ratten gleich 100 %, so macht die Aktivität bei den urämischen Rattenherzen (20 Stunden nach Operation) 28 %, nach 40 Stunden 25 % und nach 60 Stunden 29 % aus. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren errechnen sich folgende Werte: 32 % (20 Stunden), 19 % (40 Stunden) und 32 % (60 Stunden).

Die Proteinkonzentration in den Herzmuskeln akut urämischer Ratten, die mit Propranolol behandelt wurden, ist ebenfalls zu allen Zeitpunkten signifikant niedriger als bei gesunden Tieren. Der Normalwert (17.9 mg/ml) wird auch von den scheinoperierten Vergleichstieren deutlich unterschritten.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ist der Eiweißgehalt in den urämischen Herzen auf 13.6 ± 1.2 mg/ml abgesunken, fällt dann auf 12.9 ± 1.1 mg/ml 40 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ab und erreicht zum Ende der Versuchszeit (nach 60 Stunden) den Minimalwert von 11.3 ± 1.1 mg/ml. Die Proteinkonzentration im Herzmuskel der scheinoperierten Ratten ist 20 Stunden nach Beginn der Nahrungskarrenz auf 14.2 ± 1.3 mg/ml abgefallen, nach 40 Stunden liegt der Mittelwert bei 15.2 ± 2.7 mg/ml und erreicht nach 60 Stunden wieder den 20 Stundenwert (14.1 ± 1.9 mg/ml).

Veranschlagt man den Normalwert mit 100 %, so beträgt der Proteinverlust 20 Stunden nach Binephrektomie 24 %, nach 40 Stunden 28 % und nach 60-stündiger Urämiedauer 37 %. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren ergibt sich nach 20-stündigem Fasten ein Proteinverlust von 21 %, nach 40 Stunden 15 % und nach 60 Stunden wiederum ein Verlust von 21 %.

Die Glykogenkonzentration im Herzmuskel akut urämischer Ratten, die mit Propranolol behandelt wurden, ist in allen Urämiephasen signifikant höher als bei gesunden Normaltieren. Sie ist ebenfalls höher als bei den scheinoperierten Vergleichstieren.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ist der Glykogengehalt auf 18.3 ± 9.3 ug/mg Eiweiß angestiegen, fällt dann bis zur 40. Stunde auf 9.0 ± 4.5 ug/mg Protein ab und steigt in der letzten untersuchten Urämiephase auf 14.5 ± 7.7 ug/mg Protein. Bei den scheinoperierten, ebenfalls mit Propranolol behandelten Tieren beträgt der Glykogengehalt 20 Stunden nach Scheinoperation 10.1 ± 0.8 ug/mg Protein, er fällt zwischen der 20. und 40. Stunde nach Versuchsbeginn auf 3.2 ±

3.4 ug/mg Protein und erreicht nach 60 Stunden den Wert von 9.9 $\pm$ 3.9 ug/mg Protein.

Veranschlagt man den Normalwert von 3.5 ug/mg Protein mit 100 %, so ergibt sich für die nephrektomierten Ratten nach 20 Stunden ein Glykogenzuwachs von 423 %, nach 40 Stunden von 157 % und nach 60 Stunden von 314 %. Die Glykogenkonzentration im Herz scheinoperierter Tiere liegt nach 20 Stunden 189 % über dem Normalwert, nach 40 Stunden gering unter der Norm, im letzten Drittel der Versuchszeit wieder auf einem Wert von 183 % über der Norm.

Nach Somatostatin-Behandlung zeit die Phosphorylase a sowohl 20 als auch 40 Stunden nach bilateraler Nephrektomie eine herabgesetzte Aktivität; ähnliches findet man in der Herzmuskulatur scheinoperierter Ratten.

20 Stunden nach Binephrektomie ist die Phosphorylase-a-Aktivität auf 142 $\pm$ 76 nmol x min^{-1} x mg^{-1} abgesunken und fällt im weiteren Urämieverlauf (40 Stunden) auf 106 $\pm$ 32 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Mit 187 $\pm$ 83 bzw. 154 $\pm$ 78 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ist die Phosphorylase a bei scheinoperierten Ratten sowohl 20 als auch 40 Stunden nach Versuchsbeginn signifikant aktiver als bei den urämischen Vergleichstieren.

Verglichen mit dem Normalwert (288 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) ist die Phosphorylase a 20 Stunden nach Binephrektomie um 51 % weniger aktiv, nach 40 Stunden um 62 %. Damit liegen die Werte ca. 14 % unter dem bei den scheinoperierten Tieren gefundenen Aktivitätsgrad.

Während des Verlaufs der akuten Urämie sinkt der Phosphorylase b-Spiegel stark ab, vergleichbar mit den scheinoperierten Tieren. 20 Stunden nach Binephrektomie liegt die Aktivität der Phosphorylase b im Rattenherz bei 617 $\pm$ 115 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und beträgt nach 40 Stunden 472 $\pm$ 88 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Bei den scheinoperierten mit Somatostatin behandelten Ratten sind die entsprechenden Vergleichswerte mit 673 $\pm$ 127 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (nach 20 Stunden) und mit 425 $\pm$ 72 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (nach 40 Stunden) bestimmt.

Bezogen auf den Normalwert (1182 $\pm$ 83 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) liegt bei den akut urämischen Tieren, der 20-Stundenwert 48 % und der 40-Stundenwert 60 % unter der Phosphorylase-b-Aktivität unbehandelter Kontrollen. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren zeigen sich 20 bzw. 40 Stunden nach Operation um 43 % bzw. 64 % niedrigere Werte.

Die aktive I-Form der Glykogensynthetase fällt im Verlauf der akuten Urämie kontinuierlich ab. Dagegen kommt es bei den scheinoperierten mit Somatostatin behandelten Ratten erst zu einer Überhöhung und dann zu einem steilen Abfall der Synthetasewerte.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase (I-Form) 1.55 $\pm$ 0.44 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, um nach 40 Stunden einen noch tieferen Wert zu erreichen (0.88 $\pm$ 0.33 nmol x min^{-1} x mg^{-1}). 20 Stunden nach Scheinoperation dagegen wird ein Glykogensynthetasewert von 6.85 $\pm$ 1.32 nmol x min^{-1} x mg^{-1} bestimmt, nach 40 Stunden eine Aktivität von 1.05 $\pm$ 37 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Vergleicht man diese Daten mit dem Normalwert unbehandelter Kontrolltiere (2.63 $\pm$ 0.34 nmol x min^{-1} x mg^{-1}), so messen

wir 20 Stunden nach Binephrektomie um 41 % und nach 40 Stunden um 67 % erniedrigte Glykogensynthetasewerte. Bei den scheinoperierten Ratten ist die Glykogensynthetase 20 Stunden nach Somatostatin-Behandlung auf 260 % des Ausgangswertes gestiegen, 40 Stunden nach Versuchsbeginn fällt die Aktivität des Enzyms 60 % unter den Normalwert.

Betrachtet man die Gesamtsynthetase Aktivität (D+I-Form), so betragen die Werte 20 bzw. 40 Stunden nach Binephrektomie unter Somatostatinbehandlung 2.08 $\pm$ 0.87 bzw. 1.15 $\pm$ 0.33 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Wiederum findet sich bei den scheinoperierten Ratten nach 20 Stunden eine Aktivierung der Glykogensynthetase auf 7.52 $\pm$ 1.31 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. 40 Stunden nach Scheinoperation liegt der Mittelwert bei 1.21 $\pm$ 0.37 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Bei protzentualer Betrachtung liegen die Synthetasewerte 20 bzw. 40 Stunden nach Binephrektomie bei 43 bzw. 24 % des Ausgangswertes, nach Scheinoperation bei 156 bzw. 25 %.

Der Proteingehalt der Herzmuskulatur nach Somatostatinbehandlung verläuft nach Binephrektomie und nach Scheinoperation vergleichbar.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie wird eine Proteinkonzentration von 13.2 $\pm$ 1.05 mg/ml gemessen, nach 40 Stunden ist der Wert auf 17.3 $\pm$ 1.45 mg/ml angestiegen. Der Eiweißgehalt beträgt bei den scheinoperierten Rattenherzen 13.5 $\pm$ 0.68 mg/ml bzw. 19.2 $\pm$ 2.67 mg/ml, 20 Stunden bzw. 40 Stunden nach dem operativen Eingriff.

Veranschlagt man den Normalwert 17.9 mg/ml mit 100 %, so ergibt sich für die binephrektomierten Ratten nach 20 Stunden ein Proteinabfall von 26 %, nach 40 Stunden liegt die Eiweiß-

konzentration nur noch 3.3 % unter dem Normalwert. Bei den scheinoperierten Tieren beträgt die Differenz 20 Stunden post operationem 25%, während nach 40 Stunden die Proteinkonzentration 7 % über dem Normalwert liegt.

Die Glykogenkonzentration im Herzmuskel akut urämischer Ratten, die mit Somatostatin behandelt worden sind, nimmt im Laufe von 40 Stunden kontinuierlich zu und erreicht Werte, die nahezu 3 x höher als der Normalwert sind. Scheinoperierte, mit Somatostatin behandelte Tiere zeigen bereits nach 20 Stunden 3-fach erhöhte Glykogenspiegel, zu einem weiteren Anstieg kommt es auch noch nach 40 Stunden.

20 Stunden nach Binephrektomie liegt die Glykogenkonzentration im Herzmuskel akut urämischer Ratten bei 3.1 $\pm$ 0.8 ug/mg Protein, nach 40-stündiger Urämiedauer ist der Glykogengehalt im Herzmuskel auf 8.0 $\pm$ 1.0 ug/mg Protein angestiegen. Die scheinoperierten Tiere, die ebenfalls mit Somatostatin behandelt worden sind, zeigen bereits nach 20-stündiger Versuchsdauer einen Glykogenwert von 8.1 $\pm$ 2.7 ug/mg Eiweiß, nach 40 Stunden liegt die Glykogenkonzentration bei 9.3 $\pm$ 1.9 ug/mg Protein.

Wird der Glykogenwert unbehandelter Ratten (3.5 ug/mg Protein) mit 100 % angegeben, so sehen wir, daß der Glykogengehalt der akut urämischen Ratten nach 20 Stunden bei 88 % und nach 40 Stunden bei 229 % liegt. Die scheinoperierten Vergleichstiere weisen dagegen nach 20 bzw. 40 Stunden eine Erhöhung auf 231 % bzw. 266 % auf.

3.5 Protein- und Glykogenstoffwechsel im Skelettmuskel

Im Anfangstadium der akuten Urämie nimmt die Aktivität der Phosphorylase a zunächst stark zu, um im späteren Verlauf unter den Normalwert abzufallen. Die Tendenz ist bei den scheinoperierten Kontrolltieren ähnlich, jedoch ist der anfängliche Aktivitätsanstieg noch bemerkenswerter und auch der folgende Abfall ist größer.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ist die Phosphorylase a auf 1141 $\pm$ 139 nmol x min^{-1} x mg^{-1} angestiegen und somit mehr als 2 x höher als die bei den unbehandelten Tieren. Bereits nach der 40-stündigen Urämiedauer ist die Phosphorylase-a-Aktivität auf 1035 $\pm$ 219 nmol x min^{-1} x mg^{-1} abgefallen, liegt aber noch deutlich über den Normalwert (494 $\pm$ 99 nmol x min^{-1} x mg^{-1}). 60 Stunden nach Nephrektomie ist die Phosphorylase a auf 426 $\pm$ 204 nmol x min^{-1} x mg^{-1} abgesunken und unterscheidet sich nicht wesentlich vom Normalwert. Im Kollektiv der scheinoperierten Vergleichstiere ist die Phosphorylase a nach 20-stündiger Nahrungskarrenz mit 1463 $\pm$ 215 nmol x min^{-1} x mg^{-1} rund 3 x höher als der Normalwert und signifikant aktiver als bei den urämischen Ratten. Nach 40 Stunden ist die Phosphorylase a noch weiter angestiegen auf 1518 $\pm$ 247 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und fällt erst im letzten beobachteten Versuchszeitraum stark ab auf 302 $\pm$ 247 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Dieser Wert liegt unter dem entsprechenden 60-Stundenwert der akut urämischen Ratten.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt die Phosphorylase-a-Aktivität 231 %, bezogen auf den Normalwert, nach 40 Stunden 210 %. Nach 60 Stunden findet man nur noch 86 % der Normalaktivität. Bei den scheinoperierten Kontrolltieren ist die Phosphorylase-a-Aktivität nach 20 Stunden auf 296 % ange-

stiegen, nach 40 Stunden auf 307 %, im letzten Versuchsdrittel jedoch auf 61 % abgefallen.

Zu Beginn der akuten Urämie stieg die inaktive b-Form der Phosphorylase ebenfalls stark an, um im weiteren Urämieverlauf auf einen Spiegel abzufallen, der signifikant unter dem Normalwert liegt. Der Phosphorylase-b-Anstieg ist bei den scheinoperierten Kontrolltieren während der ersten 20 Stunden wiederum bemerkenswerter, ebenso der Aktivitätsabfall 60 Stunden nach Beginn der Nahrungskarrenz.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie findet man eine Phosphorylase-b-Aktivität von 3368 $\pm$ 304 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, die weitere 20 Stunden später auf 2708 $\pm$ 774 nmol x min^{-1} x mg^{-1} zurückgegangen ist. 60 Stunden nach Binephrektomie beträgt die Phosphorylase b nur noch 1024 $\pm$ 361 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und liegt somit stark unter dem Normalwert (2269 $\pm$ 320 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Die Aktivität der Phosphrylase b liegt 20 Stunden nach Scheinoperation mit 3945 $\pm$ 1354 nmol x min^{-1} x mg^{-1} über den zu diesem Zeitpunkt bei den urämischen Ratten gefundenen Werten und weit über dem Normalwert. Nach 40-stündiger Versuchsdauer ist die Phosphorylase b auf 3060 $\pm$ 536 nmol x min^{-1} x mg^{-1} abgefallen und bis zur 60. Stunde nach Versuchsbeginn auf 582 $\pm$ 139 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Veranschlagt man den Normalwert mit 100 %, so ist die Phosphorylase b 20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie auf 148 % angestiegen, nach 40 Stunden auf 119 %. 60 Stunden nach Nephrektomie macht sie nur noch 45 % des Normalwertes aus. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren liegt die Phosphorylase b Aktivität 20 Stunden nach Beginn der Nahrungskarrenz bei 174 %, nach 40 Stunden bei 135 %, nach 60 Stunden wird eine Restaktivität von 26 % gemessen.

Die aktive Glykogensynthetase (I-Form) fällt im Anfangsstadium der akuten Urämie stark ab, um im weiteren Verlauf kontinuierlich zuzunehmen, aber in jedem Stadium signifikant unter dem Normalwert zu liegen. Ähnlich ist es bei den scheinoperierten Vergleichstieren, deren Synthetaseaktivität aber immer unter den urämischen Vergleichswerten liegt.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ist die aktive Glykogensynthetase I-Form auf 0.15 ± 0.09 nmol x min^{-1} x mg^{-1} abgesunken. Sie steigt bis zur 40.Stunde auf 0.59 ± 0.27 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und zur 60.Stunde auf 0.65 ± 0.30 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Damit liegt die Aktivität zu jedem Zeitpunkt weit unter dem Normalwert (4.77 ± 2.66 nmol x min^{-1} x mg^{-1}). Die Glykogensynthetase-Aktivität (I-Form) der scheinoperierten Kontrolltiere weist 20 Stunden nach dem Eingriff einen Wert von 0.11 ± 0.06 nmol x min^{-1} x mg^{-1} auf, nach 40 Stunden einen Wert von 0.53 ± 0.16 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und nach 60 Stunden von 0.59 ± 0.17 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Verglichen mit dem Normalwert beträgt die aktive I-Form des Enzyms 20 Stunden nach Binephrektomie 3.1 %, nach 40 Stunden 12.4 % und nach 60 Stunden 13.6 % des Normalwertes. Die Vergleichswerte für die scheinoperierten Kontrolltiere betragen 2.3 % bzw. 11.1 % bzw. 12.4 %. Betrachtet man den Aktivitätsanstieg der Glykogensynthetase zwischen der 20. und 60. Stunde nach dem Eingriff, so steigt die Aktivität des Enzyms nach bilateraler Nephrektomie in diesem Zeitraum 4.3-fach, nach Scheinoperation 5.4-fach.

Auch die Gesamtglykogensynthetase-Aktivität liegt während der 60-stündigen akuten Urämie signifikant unter dem Normalwert, eine vergleichbare Tendenz ist auch bei den scheinoperierten Kontrollen zu beobachten.

20 Stunden nach Binephrektomie findet man eine Gesamtaktivität des Enzyms von 0.24 ± 0.11 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, dieser Wert erhöht sich auf 1.42 ± 0.88 nmol x min^{-1} x mg^{-1} 40 Stunden nach dem Eingriff. 60 Stunden nach bilateraler Nephrektomie beträgt die spezifische Aktivität 1.18 ± 0.88 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Der bei den scheinoperierten Kontrolltieren gefundene Vergleichswert 20 Stunden nach dem Eingriff liegt mit 0.17 ± 0.06 nmol x min^{-1} x mg^{-1} wiederum unter dem bei den urämischen Ratten gefundenen Wert. Nach 40 Stunden wird eine Aktivität von 0.86 ± 0.31 nmol x min^{-1} x mg^{-1} bestimmt. 60 Stunden nach Scheinoperation finden wir eine Aktivität von 0.92 ± 0.34 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Setzt man den Normalwert (5.45 ± 3.01 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) gleich 100 %, so liegt die Aktivität der Glykogensynthetase (D + I-Form) 20 Stunden nach Nephrektomie bei 4.4 %, nach 40 Stunden bei 26 % und nach 60 Stunden bei 22 %. Entsprechend findet man 20 Stunden nach Scheinoperation eine Aktivität von 3.1 %, nach 40 Stunden von 16 % und nach 60 Stunden von 17 %.

Die Proteinkonzentration im Muskel akut urämischer Ratten nimmt mit zunehmender Dauer des Nierenversagens stark ab. Ist nach 20-stündiger Versuchsdauer die Eiweißkonzentration bei den scheinoperierten Kontrolltieren gering niedriger als bei den urämischen Ratten, so beobachtet man im weiteren Verlauf das Gegenteil: Der Proteinverlust der Kontrolltiere ist nicht ganz so groß wie bei den akut urämischen Ratten.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie findet man einen Proteingehalt von 15.7 ± 3.4 mg/ml, der nach 40-stündiger Urämie auf 9.9 ± 0.9 mg/ml und nach 60 Stunden auf 5.8 ± 0.7 mg/ml zurückgegangen ist; zum Vergleich der Normalwert :

18.0 ± 4.9 mg/ml. Bei den scheinoperierten Kontrolltieren ist der Eiweißgehalt des Muskels 20 Stunden nach Beginn der Nahrungskarrenz auf 14.2 ± 4.7 mg/ml gefallen und liegt damit unter dem bei akut urämischen Ratten gefundenen Wert. 40 Stunden nach Scheinoperation liegt die Proteinkonzentration mit 10.4 ± 2.1 mg/ml etwas über der der urämischen Ratten. Auch nach 60 Stunden beobachtet man bei den scheinoperierten Ratten einen etwas höheren Proteingehalt von 6.2 ± 1.4 mg/ml.

Veranschlagt man den Normalwert mit 100 %, so ergibt ein Vergleich damit, daß die Proteinkonzentration 20 Stunden nach Binephrektomie 13 %, nach 40 Stunden 45 % und nach 60 Stunden 68 % unter dem Normalwert liegt. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren findet man folgende Relation: Nach 20 Stunden ist die Eiweißkonzentration 21 %, nach 40 Stunden 42 % und nach 60 Stunden 66 % unter dem Normalwert gelegen.

Nach anfänglicher Verminderung der Glykogenvorräte im Skelettmuskel steigen diese im Verlauf der akuten Urämie auf Werte, die die normale Glykogenkonzentration signifikant übertreffen. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren werden die Glykogenspeicher zuerst ebenfalls entleert, jedoch nimmt auch in diesem Kollektiv der Glykogenspiegel mit zunehmender Dauer der Nahrungskarrenz zu. Die endgültige Glykogenkonzentration nach 60-stündiger Versuchsdauer liegt aber unter der der urämischen Ratten.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie findet man eine Glykogenkonzentration von 0.27 ± 0.04 ug/mg Protein, die signifikant unter dem Normalwert liegt (1.80 ± 0.31 ug/mg Eiweiß). Nach 40-stündigem Urämieverlauf ist der Glykogenspiegel auf 0.85 ± 0.61 ug/mg Protein angestiegen. Nach

60 Stunden beträgt die Glykogenkonzentration 2.79 ± 2.25 ug/mg Protein. Damit hat sie einen Wert erreicht, der höher ist als der Normalwert. Der Glykogengehalt ist 20 Stunden nach Scheinoperation auf 0.29 ± 0.12 ug/mg abgefallen, nach 40 Stunden ist der Glykogenvorrat auf 0.77 ± 0.42 ug/mg Eiweiß angestiegen. Nach 60 Stunden ist der Glykogenspiegel mit 1.68 ± 0.97 ug/mg Protein fast so hoch wie bei den unbehandelten Ratten.

Dient der Normalwert (1.80 ug/mg Protein) als Bezugsgröße (100 %), so ergeben sich folgende Relationen: 20 Stunden nach Nephrektomie liegt die Glykogenkonzentration bei 15 % des Ausgangswertes, nach 40 Stunden bei 47 % und nach 60 Stunden bei 155 %. Analog errechnen sich folgende Werte für die Gruppe der scheinoperierten Vergleichstiere: Nach 20 Stunden findet man 16 %, nach 40 Stunden 43 % und nach 60 Stunden 93 % im Vergleich zum Normwert.

Auch unter der Behandlung mit Propranolol steigt die Aktivität der Phosphorylase a bei der akuten Urämie zunächst stark an, um nach 40 Stunden deutlich abzufallen und nach 60 Stunden abermals stark anzusteigen. Der Verlauf der Phosphorylase-a-Aktivität geht bei den scheinoperierten Kontrolltieren parallel, jedoch auf signifikant niedrigerem Niveau.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie beträgt die Aktivität der Phosphorylase a 1592 ± 257 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Sie fällt dann bis zur 40. Stunde auf einen Wert von 1115 ± 320 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Nach 60 Stunden wird ein Mittelwert von 1892 ± 57 nmol x min^{-1} x mg^{-1} gemessen. Die Phosphorylase-a-Aktivität der scheinoperierten Kontrolltiere

liegt 20 Stunden nach Eingriff bei 1212 ± 238 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Nach 40 Stunden beträgt der Vergleichswert 855 ± 555 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Die Aktivität dieses Enzyms steigt nach 60 Stunden auf 1823 ± 538 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Wird der Normalwert (494 ± 99 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 % veranschlagt, so beträgt die Phosphorylase-a-Aktivität 20 Stunden nach Binephrektomie 322 %, nach 40 Stunden 226 % und nach 60 Stunden 383 %. Die Vergleichswerte für die Phosphorylase a nach Scheinoperation liegen bis zur 20. Stunde bei 266 %, bis zur 40. Stunde bei 173 % und bis zur 60. Stunde bei 369 %.

Im Unterschied zur Aktivität der Phosphorylase a im Muskel unterscheiden sich die bei akut urämischen mit Propranolol behandelten Ratten gefundenen Phosphorylase-b-Aktivitäten nicht sehr stark von den an scheinoperierten Ratten erhobenen Werten. Nach 40 Stunden wird ein Minimum erreicht. Die scheinoperierten mit Propranolol behandelten Kontrolltiere zeigen ein vergleichbares Verhalten.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie wird eine Phosphorylase-b-Aktivität von 2593 ± 168 nmol x min^{-1} x mg^{-1} bestimmt. Nach 40 Stunden beträgt die Phosphorylase-b-Aktivität 1916 ± 293 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, nach 60 Stunden 2768 ± 288 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Bei den scheinoperierten Kontrolltieren beträgt die Phosphorylase-b-Aktivität nach 20 Stunden 2579 ± 200 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Nach 40 Stunden findet sich ein Mittelwert von 2148 ± 818 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Nach 60 Stunden erhöht sich der Phosphorylase-b-Wert auf 3226 ± 847 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Veranschlagt man den Normalwert mit 100 %, so liegt der Vergleichswert 20 Stunden nach Nephrektomie bei 114 %, nach

40 Stunden bei 84 % und nach 60 Stunden bei 122 %. Bei den scheinoperierten Kontrollen finden wir nach 20 Stunden eine Phosphorylase-b-Aktivität von 114 %, nach 40 Stunden von 95 % und nach 60 Stunden von 142 %, verglichen mit dem Normalwert unbehandelter Ratten.

Die Aktivität der Glykogensynthetase I liegt sowohl nach Binephrektomie als auch nach der Scheinoperation unter Propranololbehandlung deutlich unter dem Normalwert.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie wird eine Glykogensynthetase-I-Aktivität von 0.74 ± 0.22 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ermittelt, der 40-Stundenwert liegt bei 0.60 ± 0.17 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. 60 Stunden nach Binephrektomie findet man eine Aktivität von 0.95 ± 0.13 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Bei den scheinoperierten Vergleichsratten liegt der 20-Stundenwert der aktiven I-Form der Glykogensynthetase bei 0.48 ± 0.19 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Der 40-Stundenwert ist mit 0.50 ± 0.11 nmol x min^{-1} x mg^{-1} praktisch unverändert. Nach 60 Stunden haben wir einen Mittelwert von 1.45 ± 0.29 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ermittelt.

Wird der Normalwert (4.77 ± 2.66 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 % angegeben, so liegen die Vergleichswerte der Glykogensynthetase (aktive I-Form) nach 20 Stunden bei 16 %, nach 40 Stunden bei 13 % und nach 60 Stunden bei 20 % des Normalwertes. Vergleichbar finden wir 20 Stunden nach Scheinoperation eine Restaktivität von 10 %, nach 40 Stunden von 11 % und nach 60 Stunden von 30 %.

In Übereinstimmung damit liegen auch die Werte für die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase sowohl nach akuter Urämie als auch nach Scheinoperation unter Propranololbehandlung deutlich unter dem Normalwert.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt die Gesamtsynthetaseaktivität 1.07 ± 0.42 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, nach 40 Stunden 0.97 ± 0.17 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. 60 Stunden nach Binephrektomie wird das Enzym mit 1.52 ± 0.31 nmol x min^{-1} x mg^{-1} deutlich aktiver. Die Gesamtaktivität 20 Stunden nach Scheinoperation wird mit 0.93 ± 0.35 nmol x min^{-1} x mg^{-1} angegeben. Nach 40 Stunden liegt der Mittelwert bei 0.78 ± 0.28 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und nach 60 Stunden erfolgt wiederum ein Aktivitätsanstieg auf 1.76 ± 22 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Wird der Normalwert (5.45 ± 3.01 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 % angegeben, so haben wir 20 Stunden nach Nephrektomie eine Restaktivität von 20 %, nach 40 Stunden von 18 % und nach 60 Stunden von 28 % ermittelt. 20 Stunden nach Scheinoperation liegt der Vergleichswert bei 17 %, nach 40 Stunden bei 14 % und nach 60 Stunden bei 32 % des Normalwertes.

Die Proteinkonzentration nimmt während der ersten 20 Stunden der akuten Urämie stark ab, bleibt dann in den folgenden 20 Stunden nahezu konstant und erlebt zwischen der 40. und 60. Stunde der Urämie nochmals einen drastischen Abfall. Ein paralleles Verhalten sehen wir bei der Proteinkurve scheinoperierter Kontrollen unter Propranololbehandlung.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie wird im Skelettmuskel ein Proteingehalt von 13.5 ± 1.2 mg/ml ermittelt. Der 40-Stundenwert ist mit 13.1 ± 1.1. mg/ml nahezu identisch. 60 Stunden nach Binephrektomie wird ein Abfall auf 10.2 ± 1.5 mg/ml ermittelt. 20 Stunden nach Scheinoperation weist die Skelettmuskulatur unter Propranololbehandlung einen Proteingehalt von 12.7 ± 0.8 mg/ml auf. Nach 40 Stunden ist der Proteinspiegel mit 12.4 ± 2.6 mg/ml wiederum praktisch unverändert. Nach 60 Stunden erfolgt ein Abfall auf 8.6 ± 2.4 mg/ml.

Veranschlagt man den Normalwert unbehandelter Ratten (18.0 ± 4.9 mg/ml) mit 100 %, so liegt die Proteinkonzentration 20 Stunden nach Binephrektomie 25 %, nach 40 Stunden 27 % und nach 60 Stunden 44 % unter dem Normalwert. Bei den scheinoperierten Tieren findet man folgende Verhältnisse: 20 Stunden nach dem Eingriff liegt der Proteinspiegel 29 %, nach 40 Stunden 31 % und nach 60 Stunden 52 % unter dem Normalwert.

Im Verlauf der akuten Urämie findet sich im Muskel von Propranolol-behandelten Ratten eine Glykogenanreicherung. Die gefundenen Werte liegen über dem Normalwert, ebenso über den bei den scheinoperierten Tieren erhobenen Vergleichswerten.

20 Stunden nach Binephrektomie liegt die Glykogenkonzentration bei 1.37 ± 0.28 ug/mg Protein, der 40-Stundenwert beträgt 1.25 ± 0.12 ug/mg Protein. Nach 60 Stunden ist der Höchstwert von 1.45 ± 0.61 ug/mg Protein erreicht. Die Glykogenkonzentration der scheinoperierten Vergleichstiere liegt 20 Stunden nach Beginn der Propranolol-Injektion bei 0.57 ± 0.15 ug/mg. Der 40-Stundenwert beträgt 1.58 ± 0.38 ug/mg Protein. 60 Stunden nach Scheinoperation wird ein Mittelwert von 0.97 ± 0.16 ug/mg Protein ermittelt.

Wird der Normalwert (1.80 ± 0.31 ug/mg Protein) als 100 %-Wert gesetzt, so messen wir 20 Stunden nach Binephrektomie eine Glykogenkonzentration von 76 %, nach 40 Stunden von 70 % und nach 60 Stunden von 80 %. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren liegen die Glykogenwerte bei 32 % bzw. 88 % bzw. bei 54 %.

Unter Somatostatin-Behandlung kommt es nach vorügergehendem Abfall zu einer deutlichen Aktivitätsteigerung der Phosphory-

lase a. Dagegen zeigen scheinoperierte Vergleichstiere einen kontinuierlichen Aktivitätsanstieg dieses Enzyms.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie ist die Aktivität der Phosphorylase a auf 241 ± 27 nmol x min^{-1} x mg^{-1} gesunken, um nach 40 Stunden einen Mittelwert von 983 ± 191 nmol x min^{-1} x mg^{-1} zu erreichen. Bei den scheinoperierten Kontrolltieren liegt die Aktivität der Phosphorylase a nach 20-stündiger Somatostatin-Behandlung bei 591 ± 146 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, nach 40 Stunden beträgt die Aktivität 897 ± 95 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Dient als 100 %-Wert die Normalaktivität unbehandelter Ratten (494 ± 99 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) so sieht man, daß der 20-Stundenwert nach Binephrektomie bei 49 % und der 40-Stundenwert bei 199 % verglichen mit dem Normalwert liegt. Bei den scheinoperierten Ratten liegt die Aktivität der Phosphorylase a nach 20 Stunden bei 120 % und nach 40 Stunden bei 182 % verglichen mit dem Ausgangswert.

20 Stunden nach Binephrektomie bzw. Scheinoperation liegen die Phosphorylase-b-Werte unter Somatostatin-Behandlung im Bereich des Normalwertes, nach 40 Stunden kommt es in beiden Gruppen zu einem Aktivitätsanstieg.

20 Stunden nach Binephrektomie liegt die Aktivität der Phosphorylase b bei 2164 ± 117 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, nach 40 Stunden bei 3290 ± 197 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Bei den scheinoperierten Vergleichstieren haben wir eine Aktivität der Phosphorylase b 20 Stunden nach dem Eingriff von 2304 ± 177 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ermittelt, der 40-Stundenwert wird mit 2867 ± 103 nmol x min^{-1} x mg^{-1} gemessen.

Veranschlagt man den Normalwert der Phosphorylase-b-Aktivität (2269 ± 320 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 %, so liegt die Aktivität des Enzyms 20 Stunden nach Nephrektomie bei 95 %, nach 40 Stunden bei 145 % verglichen mit dem Normalwert. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren liegt der 20-Stundenwert bei 102 %, der 40-Stundenwert bei 126 %.

Bei Betrachtung der Aktivität der Glykogensynthetase I (aktive Form des Enzyms) sieht man sowohl nach Nephrektomie als auch nach Scheinoperation innerhalb von 40 Stunden einen kontinuierlichen Aktivitätsabfall.

Liegt die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase I 20 Stunden nach Nephrektomie bei 4.45 ± 0.81 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, so liegt der 40-Stundenwert bei 2.13 ± 0.94 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Bei den scheinoperierten Ratten wird ein 20-Stundenwert von 3.25 ± 1.18 nmol x min^{-1} x mg^{-1} gemessen, der 40-Stundenwert liegt bei 1.79 ± 0.61 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Wird der Normalwert unbehandelter Ratten (4.77 ± 2.66 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 % angegeben, so liegt die Aktivität der Glykogensynthetase I 20 Stunden nach Binephrektomie bei 93 %, nach 40 Stunden bei 45 %. Die scheinoperierten Tiere zeigen eine Restaktivität von 68 % bzw. 38 % verglichen mit dem Ausgangswert.

Die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase (D + I-Form) bleibt innerhalb der ersten 20 Stunden nach Binephrektomie bzw. Scheinoperation unter Somatostatin-Behandlung konstant, danach setzt ein rapider Abfall bis zur 40. Stunde ein.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase 5.77 ± 0.86 nmol x min^{-1} x mg^{-1},

nach 40 Stunden ist ein Endwert von 2.83 ± 1.25 nmol x min^{-1} x mg^{-1} erreicht.

Bei den scheinoperierten Kontrolltieren sind die Glykogensynthetase-Vergleichswerte mit 5.05 ± 1.18 bzw. 2.05 ± 0.73 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ermittelt.

Beim prozentualen Vergleich mit dem 100 % - Normalwert (5.45 ± 3.01 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) liegen die Synthetaseaktivitäten 20 Stunden nach Binephrektomie bei 106 % und nach 40 Stunden bei 52 %. Nach Scheinoperation ergeben sich Aktivitäten von 93 % bzw. 38 % verglichen mit dem Normwert.

Die Proteinkonzentration im Skelettmuskel akut urämischer und scheinoperierter Ratten nimmt verglichen mit dem Normwert gering ab.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie liegt die Proteinkonzentration bei 16.5 ± 0.4 mg/ml und fällt während der folgenden 20 Stunden auf 14.1 ± 2.07 mg/ml. Bei den scheinoperierten Kontrolltieren findet man 20 Stunden nach Beginn der Somatostatin-Behandlung eine Eiweißkonzentration von 14.7 ± 0.69 mg/ml und nach 40 Stunden von 15.8 ± 1.65 mg/ml.

Veranschlagt man den Normalwert (18.0 ± 4.9 mg/ml) mit 100 %, so ergeben sich 20 bzw. 40 Stunden nach Binephrektomie Proteinkonzentrationen von 92 bzw. 78 %, 20 bzw. 40 Stunden nach Scheinoperation von 82 bzw. 88 % verglichen mit dem Normalwert.

Nach anfänglich starkem Glykogenverlust während der akuten Urämie findet sich nach 40 Stunden ein deutlicher Glykogenanstieg. Bei den scheinoperierten Tieren beobachtet man den umgekehrten Verlauf.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie haben wir eine Glykogenkonzentration von 0.17 ± 0.07 ug/mg Protein ermittelt. Der 40-Stundenwert ist auf 0.99 ± 0.25 ug/mg Protein angestiegen. Bei den scheinoperierten Kontrollen hat 20 Stunden nach dem Eingriff eine Glykogenreduktion auf 0.72 ± 0.27 ug/mg Protein stattgefunden. Der 40-Stundenwert dagegen liegt bei 0.15 ± 0.05 ug/mg Protein.

Dient der Normalwert (1.80 ± 0.31 ug/mg Protein) als Bezugswert (100 %), so sehen wir nach 20-stündiger Urämiedauer eine Vergleichsglykogenkonzentration von 10 %, nach 40 Stunden von 55 %. Die Vergleichswerte scheinoperierter Tiere betragen 40 % bzw. 9 %.

3.6 Protein- und Glykogenstoffwechsel in der Leber

Die Aktivität der Phosphorylase a nimmt im Verlauf der akuten Urämie nach anfänglicher Erhöhung stark ab, um 60 Stunden nach bilateraler Nephrektomie Werte zu erreichen, die etwa 35 % unter der normalen Aktivität liegen. Die Tendenz der Aktivitätsänderung ist bei den scheinoperierten Vergleichstieren ähnlich, jedoch findet man in diesem Kollektiv 60 Stunden nach Beginn der Nahrungskarrenz eine normale Phosphorylase-a-Aktivität.

20 Stunden nach Binephrektomie erreicht die Phosphorylase a mit 103 ± 46.6 nmol x min^{-1} x mg^{-1} eine Aktivität, die 41 % über dem Normalwert liegt. Nach 40 Stunden ist der Minimalwert von 30.6 ± 21.4 nmol x min^{-1} x mg^{-1} erreicht, der die normale Aktivität um 58 % unterschreitet. Im letzten Urämiedrittel (60 Stunden nach Binephrektomie) steigt die Phosphorylase a wieder auf 47.3 ± 11.5 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (65 % des Normalwertes von 73 ± 14 nmol x min^{-1} x mg^{-1}).

Die Phosphorylase-a-Aktivität steigt bei den scheinoperierten Vergleichstieren während der ersten 20 Stunden nach Scheinoperation stärker an als bei den urämischen Vergleichsratten. Wir finden einen Wert von 130 ± 72.2 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, der 78 % über dem Normalwert unbehandelter Ratten liegt. Nach 40 Stunden erreicht auch das Kollektiv der scheinoperierten Tiere mit 58.2 ± 24.7 nmol x min^{-1} x mg^{-1} einen Minimalwert, der 20 % unter dem Normalwert liegt. Nach 60-stündiger Versuchsdauer findet man eine Phosphorylase-a-Aktivität, die sich vom Normalwert praktisch nicht unterscheidet (72 ± 12.6 nmol x min^{-1} x mg^{-1}).

Nach anfänglicher Verringerung der spezifischen Aktivität der Glykogensynthetase I errechnet man 40 Stunden nach Binephrektomie einen den Normalwert vielfach übersteigenden Wert, der im letzten beobachteten Urämiedrittel wieder stark abnimmt. Bei den scheinoperierten Ratten ist die Tendenz ähnlich.

20 Stunden nach Binephrektomie wird eine spezifische Aktivität der Glykogensynthetase I von 0.12 $\pm$ 0.01 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ermittelt, diese Aktivität erhöht sich bis zur 40. Stunde auf 4.32 $\pm$ 0.56 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Dieser Wert liegt 597 % über dem Normalwert (0.62 $\pm$ 0.13 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) und 678 % über dem nach 20 Stunden ermittelten Wert. Im letzten beobachteten Urämiedrittel verringert sich die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase I auf 0.57 $\pm$ 0.15 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, eine Aktivität die den Normalwert um 8 % unterschreitet.

Die bei den scheinoperierten Ratten gefundene I-Form der Glykogensynthetase I liegt 20 Stunden post operationem bei 0.09 $\pm$ 0.02 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (14.5 % des Normalwertes). 40 Stunden nach Scheinoperation ist auch in diesem Kollektiv die Aktivität der Glykogensynthetase I auf 4.82 $\pm$ 0.57 nmol x min^{-1} x mg^{-1} gestiegen (677 % über der Norm). 60 Stunden nach Scheinoperation ist die Aktivität der Glykogensynthetase I auf 0.15 $\pm$ 0.04 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, entsprechend 24 % des Normalwertes, abgefallen und liegt zu diesem Zeitpunkt 68 % unter dem Vergleichswert akut urämischer Ratten.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie beträgt die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase (D + I-Form) 0.37 $\pm$ 0.04 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (entspricht 45 % der Norm). Bis zur 40. Stunde findet wiederum eine sehr starke Erhöhung auf 4.45 $\pm$ 0.62 nmol x min^{-1} x mg^{-1} statt, die 443 % über dem

Normalwert liegt. Im letzten beobachteten Urämie-Zeitraum sinkt die Synthetaseaktivität auf 0.72 ± 0.23 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ab. Dieser Wert liegt 12 % unter dem Normalwert, der mit 0.82 ± 0.20 nmol x min^{-1} x mg^{-1} bestimmt wurde.

Bei den scheinoperierten Ratten findet man 20 Stunden nach dem operativen Eingriff eine Gesamtaktivität der Glykogensynthetase von 0.30 ± 0.08 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (37 % des Normalwertes), nach 40 Stunden steigt die spezifische Aktivität auf 5.10 ± 0.53 nmol x min^{-1} x mg^{-1} (622 % des Normalwertes). Dieser Wert liegt 79 % über der Vergleichsaktivität der akut urämischen Ratten. 60 Stunden nach Scheinoperation und damit 60 Stunden nach Beginn der Nahrungskarrenz ist die spezifische Aktivität auf 0.49 ± 0.16 nmol x min^{-1} x mg^{-1} abgesunken. Sie beträgt 60 % des Normalwertes und liegt 28 % unter dem bei den urämischen Ratten zu diesem Zeitpunkt ermittelten Wert.

Der Normalwert der inaktiven D-Form der Glykogensynthetase liegt bei 0.20 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und hat einen Anteil von 24 % an der Gesamtaktivität des Enzyms. 20 Stunden nach Binephrektomie beträgt die spezifische Aktivität 0.25 nmol x min^{-1} x mg^{-1} und fällt während der folgenden 20 Stunden auf 0.13 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ab. Nach 60 Stunden haben wir eine spezifische Aktivität von 0.15 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ermittelt. Bei scheinoperierten, hungernden Ratten liegt die Aktivität der Glykogensynthetase D nach 20 Stunden bei 0.21, nach 40 bei 0.28 und nach 60 Stunden bei 0.34 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Veranschlagt man den Normalwert mit 100 %, so ergeben sich bei den nephrektomierten Ratten folgende Abweichungen:

nach 20 h + 25 %, nach 40 h - 35 %, nach 60 h - 25 %. Die entsprechenden Werte betragen bei den scheinoperierten Tieren nach 20 h + 5 %, nach 40 h + 40 % und nach 60 h + 70 %.

Im Beginn der akuten Urämie findet bei den nüchternen Tieren eine Entspeicherung der Leberglycogenvorräte statt. Mit zunehmender Urämiedauer steigt der Glykogengehalt der Leber wieder auf 40 %, ein Prozeß, der bei den scheinoperierten, nüchternen Tieren verzögert verläuft.

20 Stunden nach Binephrektomie ist der Leberglykogenspiegel auf 0.29 $\pm$ 0.06 ug/mg Protein abgefallen. Nach 40-stündiger Urämiedauer hat die Konzentration gering auf 0.49 $\pm$0.20 ug/mg zugenommen. Nach 60 Stunden finden wir eine Vervielfachung dieser Menge auf 10.54 $\pm$ 11.90 ug/mg Protein. Die scheinoperierten, hungernden Tiere brauchen ebenfalls bereits während der ersten 20 Stunden fast die gesamten Glykogenvorräte auf, so daß lediglich ein Gehalt von 0.38 $\pm$ 0.07 ug Glykogen/mg Protein nachzuweisen ist. 40 Stunden nach Versuchsbeginn hat sich mit 0.36 $\pm$ 0.05 ug/mg keine Veränderung ergeben. Besteht der Nahrungsentzug 60 Stunden, so steigt das Leberglykogen auf 1.05 $\pm$ 0.92 ug/mg.

Veranschlagt man die normale Leberglykogenkonzentration (26.5 $\pm$ 11.9 ug/mg Protein) mit 100 %, so ergibt ein Vergleich mit den urämischen Ratten folgende Resultate: 20 Stunden nach Binephrektomie sind nur noch 1.1 % des Glykogens vorhanden, nach 40 Stunden 1.9 %, nach 60 Stunden liegt der Glykogengehalt wieder bei 40 % des Normalwertes. 20 Stunden nach Scheinoperation liegt die Glykogenkonzentration in der Leber bei 1.4 %, nach 40 Stunden ebenfalls bei 1.4 %. 60 Stunden nach Versuchsbeginn beträgt der Gly-

kogengehalt 4 % des Normalwertes, liegt jedoch drastisch unter dem bei akut urämischen Tieren gefundenen Spiegel.

Während der akuten Urämie bleibt der Eiweißgehalt der Leber im Mittel konstant. Die Leberproteinkonzentrationen scheinoperierter, ebenfalls nüchterner Ratten sind zu allen untersuchten Zeitpunkten geringer als die der akut urämischen Tiere.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt der Proteingehalt der Leber 60.0 ± 8.2 mg/ml Rohextrakt und liegt damit nur wenig tiefer als bei den unbehandelten Ratten. Nach 40-stündiger Urämiedauer ist der Eiweißgehalt auf 72.8 ± 6.3 mg/ml angestiegen um im weiteren Verlauf des Nierenversagens auf 56.6 ± 10.2 mg/ml abzufallen. Bei scheinoperierten Vergleichsratten findet sich 20 Stunden nach dem Versuchsbeginn eine Proteinkonzentration von 50.3 ± 4.7 mg/ml. 40 Stunden nach Scheinoperation ist der Proteingehalt auf 53.8 ± 9.7 mg/ml zurückgegangen und beträgt nach 60 Stunden nur noch 49.3 ± 6.3 mg/ml.

Verglichen mit dem Normalwert des Leberproteins (62.4 ± 9.2 mg/ml) liegt 20 Stunden nach Binephrektomie die Proteinkonzentration bei 96 %, bei scheinoperierten Ratten bei 80 %. 40 Stunden nach Binephrektomie ist der ermittelte Proteinanteil bei 117 %, nach 60 Stunden bei 91 %. Die scheinoperierten Tiere weisen dagegen nach 40 Stunden noch 86 % und nach 60 Stunden nur noch 79 % der Kontrollwerte auf.

Unter Propranololbehandlung nimmt die spezifische Aktivität der Phosphorylase a zu und erreicht nach 40 Stunden ihren Maximalwert. Scheinoperierte Tiere zeigen unter Propranolol ebenfalls nach 40 Stunden das Maximum der Phosphorylase-a-Aktivität.

20 Stunden nach Binephrektomie ist die spezifische Aktivität der Phosphorylase a auf 124.8 ± 37.9 nmol x min^{-1} x mg^{-1} angestiegen. Nach 40 Stunden ist ein Wert von 184.0 ± 42.9 nmol x min^{-1} x mg^{-1} erreicht. Im letzten beobachteten Urämiedrittel fällt die spezifische Aktivität auf 106.5 ± 46.3 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ab. Die scheinoperierten Vergleichstiere zeigen 20 Stunden nach Versuchsbeginn eine spezifische Aktivität von 78.7 ± 17.6 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, dieser Wert erhöht sich nach 40 Stunden auf 159.0 ± 43.8, um nach 60 Stunden mit 87.8 ± 9.3 nmol x min^{-1} x mg^{-1} fast wieder den Normalwert zu erreichen.

Veranschlagt man diesen mit 100 %, so sieht man, daß die Phosphorylase-a-Aktivität 20 Stunden nach Binephrektomie 171 % beträgt, nach 40 Stunden 252 % und nach 60 Stunden lediglich noch 146 % ausmacht. Die Phosphorylase a scheinoperierter Tiere übersteigt nach 20 Stunden den Normalwert um 8 %, nach 40 Stunden um 118 % und nach 60 Stunden lediglich um 20 %.

20 Stunden nach Binephrektomie finden wir eine Phosphorylase-b-Aktivität von 159 ± 11 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, die bis zur 40. Stunde auf 215 ± 33 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ansteigt und sich somit nicht mehr vom Normalwert unterscheidet (219 ± 41 nmol x min^{-1} x mg^{-1}). Im letzten Urämiedrittel erfolgt eine Abnahme der spezifischen Aktivität der Phosphorylase b auf 163 ± 81 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Die Aktivität des Enzyms bei scheinoperierten Vergleichstieren beträgt

nach 20 Stunden 126 ± 30 und nach 40 Stunden 182 ± 37 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Sie erreicht einen Minimalwert von 98 ± 5.3 nmol x min^{-1} x mg^{-1} 60 Stunden nach Scheinoperation.

Dient der Normalwert als Bezugsgröße (100 %), so ist 20 Stunden nach Binephrektomie die spezifische Aktivität der Phosphorylase b auf 73 % und nach 60 Stunden auf 74 % abgesunken, während nach 40 Stunden mit 98 % nahezu der Normalwert erreicht ist. 20 Stunden nach Scheinoperation beträgt die spezifische Aktivität der Phosphrylase b 58 % des Normalwertes, nach 40 Stunden 83 % und nach 60 Stunden 45 %.

Im Anfangstadium der akuten Urämie nimmt die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase I unter Propranololbehandlung stark ab, um im weiteren Verlauf kontinuierlich anzusteigen. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren ist die Tendenz ähnlich, jedoch liegen die Werte auf signifikant tieferem Niveau.

20 Stunden nach Binephrektomie ist die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase I auf 0.12 ± 0.02 nmol x min^{-1} x mg^{-1} abgefallen, nach 40 Stunden ist ein doppelt so hoher Wert erreicht. 60 Stunden nach Binephrektomie beträgt die spezifische Aktivität 0.39 ± 0.07 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Die scheinoperierten Vergleichstiere weisen 20 Stunden nach dem Eingriff die niedrigste spezifische Aktivität mit 0.07 ± 0.01 nmol x min^{-1} x mg^{-1} auf. Nach 40-stündiger Versuchsdauer finden wir einen fast doppelt so hohen Wert mit 0.13 ± 0.01 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, nach 60 Stunden hat sich dieser Wert wiederum verdoppelt auf 0.28 ± 0.05 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Wird der Normalwert (0.62 ±0.13 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 % veranschlagt, so ergeben sich 20 Stunden nach Binephrektomie 19 %, nach 40 Stunden 39 % und nach 60 Stunden 63 % des Normalwertes. Nach Scheinoperation betragen die prozentualen Vergleichswerte 11 bzw. 21 bzw. 45 %.

20 Stunden nach Binephrektomie liegt die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase (D + I-Form) mit 0.22 ± 0.06 nmol x min^{-1} x mg^{-1} signifikant unter dem Normalwert. Sie steigt bis zur 40. Stunde auf 0.56 ± 0.24 und bis zur 60. Stunde auf 0.71 ± 0.22 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Die scheinoperierten Vergleichstiere zeigen eine spezifische Aktivität von 0.21 ± 0.06 nmol x min^{-1} x mg^{-1} nach 20 Stunden, nach 40 bzw. 60 Stunden einen Anstieg auf 0.29 ± 0.05 bzw. 0.53 ± 0.29 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Bezogen auf den Normalwert = 100 % ergeben sich folgende Relationen: nach 20 Stunden 27 %, nach 40 Stunden 68 % und nach 60 Stunden 87 % des Normalwertes. In vergleichbarer Größenordnung liegt der 20-Stundenwert bei scheinoperierten Tieren (26 %), nach 40 Stunden liegt die spezifische Aktivität der scheinoperierten Tiere für die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase bei 35 % und nach 60 Stunden bei 65 % des Normalwertes.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt die spezifische Aktivität der inaktiven D-Form der Glykogensynthetase 0.10 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, der 40 Stundenwert beträgt 0.32 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, der 60-Stundenwert ist damit identisch. Bei den scheinoperierten Vergleichstieren liegt die spezifische Aktivität der D-Form der Glykogensynthetase mit 0.14 nmol x min^{-1} x mg^{-1} 20 Stunden nach Scheinoperation gering über den akut urämischen Vergleichstieren. Nach 40 Stunden ist die spezifische Aktivität mit 0.16 nmol x min^{-1} x mg^{-1}

praktisch unverändert, sie übersteigt jedoch nach 60 Stunden mit 0.25 nmol x min^{-1} x mg^{-1} gering den Normalwert (0.20 nmol x min^{-1} x mg^{-1}).

Wird der Normalwert (0.20 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 % veranschlagt, so ergeben sich 20 Stunden nach Binephrektomie 50 %, nach 40 Stunden 160 %, ebenso nach 60 Stunden 160 % des Normalwertes. Nach Scheinoperation betragen die prozentualen Vergleichswerte 70 bzw. 80 bzw. 125 %.

Unter Propranololapplikation ist 20 Stunden nach Binephrektomie das Leberglykogen auf 0.41 $\pm$ 0.09 ug/mg Protein zurückgegangen, um im weiteren Verlauf der akuten Urämie gering auf 0.48 $\pm$ 0.26 bzw. 1.01 $\pm$ 0.23 ug/mg Eiweiß anzusteigen. Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich nach Scheinoperation. Bei einer normalen Glykogenkonzentration der Leber von 26.5 $\pm$ 11.9 ug/mg Protein errechnen sich prozentuale Konzentrationen zwischen 1 und 4 % in beiden untersuchten Gruppen.

Die Leberproteinkonzentration geht unter Beta-Rezeptoren-Blockade bei scheinoperierten und binephrektomierten Ratten zurück. So fanden wir 20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie eine Proteinkonzentration von 43.0 $\pm$ 4.5 mg/ml und nach 40 Stunden von 39.7 $\pm$ 4.4 mg/ml. Dieser Wert blieb auch nach 60 Stunden bestehen (39.9 $\pm$ 3.3 mg/ml). Gering höhere Konzentrationen haben wir nach Scheinoperation ermittelt: 20 Stunden nach dem Eingriff 54.2 $\pm$ 6.7 mg/ml und nach 40 Stunden 40.6 $\pm$ 5.2 mg/ml. Zu einem geringen Proteinanstieg auf 43.6 $\pm$ 4.7 mg/ml kam es bis zur 60. Stunde.

Verglichen mit dem Normalwert des Leberproteins (62.4 $\pm$ 9.2 mg/ml) liegt 20 Stunden nach Binephrektomie die Protein-

konzentration bei 69 %, bei scheinoperierten Ratten bei 87 %. 40 Stunden nach Binephrektomie ist der ermittelte Proteinanteil bei 64 %, nach 60 Stunden ebenfalls bei 64 %. Die scheinoperierten Tiere weisen vergleichbare Werte auf (65 bzw. 70 %).

Unter Somatostatin-Behandlung beträgt die spezifische Aktivität der Phosphorylase a 98.5 $\pm$ 22.2 bzw. 99.5 $\pm$ 17.2 nmol x min^{-1} x mg^{-1} 20 Stunden nach Scheinoperation bzw. nach Binephrektomie. In der gleichen Größenordnung liegen auch die 40-Stunden-Werte (94.3 $\pm$ 18.1 bzw. 112.4 $\pm$ 28.7 nmol x min^{-1} x mg^{-1}).

Bei einem Normalwert von 73 $\pm$ 14 nmol x min^{-1} x mg^{-1} errechnen sich Aktivitätssteigerungen nach 20 Stunden auf 135 bzw. 137 % und nach 40 Stunden auf 130 bzw. 154 %.

Fast identische Werte lassen sich für die Phosphorylase b unter diesen Bedingungen ermitteln, was anzeigt, daß praktisch 100 % des Enzyms aktiviert sein dürfte. Bei prozentualer Betrachtung ergeben sich jedoch deutlich differente Werte:

Ausgehend von einem Normalwert von 219 $\pm$ 41 nmol x min^{-1} x mg^{-1} ergeben sich 20 Stunden nach Scheinoperation bzw. Binephrektomie Restaktivitäten von 43 bzw. 48 % und nach 40 Stunden von 37 bzw. 46 %.

Liegt die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase I 20 Stunden nach Binephrektomie bei 0.26 $\pm$ 0.05 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, so beträgt der 40-Stunden-Wert 0.15 $\pm$ 0.04 nmol x min^{-1} x mg^{-1}. Bei den scheinoperierten Ratten wird ein 20-Stundenwert von 0.62 $\pm$ 0.24 nmol x

min^{-1} x mg^{-1} gemessen, der 40-Stundenwert liegt bei 0.18 ± 0.06 nmol x min^{-1} x mg^{-1}.

Wird der Normalwert unbehandelter Ratten (0.62 ± 0.13 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) mit 100 % angegeben, so liegt die Aktivität der Glykogensynthetase I 20 Stunden nach Binephrektomie bei 42 % und nach 40 Stunden bei 24 %. Die scheinoperierten Tiere zeigen als Vergleichswert eine Restaktivität von 100 bzw. 29 %.

20 Stunden nach Binephrektomie beträgt die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase 0.56 ± 0.14 nmol x min^{-1} x mg^{-1}, nach Scheinoperation ist der Vergleichswert doppelt so hoch (1.30 ± 0.39). Die 40 Stundenwerte liegen bei 0.25 ± 0.03 bzw. 0.26 ± 0.05.

Beim prozentualen Vergleich mit dem 100 % - Normalwert (0.82 ± 0.20 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) liegen die Synthetase-Aktivitäten 20 Stunden nach Binephrektomie bei 68 %, nach 40 Stunden bei 30 %. Nach Scheinoperation ergeben sich Aktivitäten von 159 bzw. 32 % verglichen mit dem Normwert.

20 Stunden nach bilateraler Nephrektomie liegt die Proteinkonzentration bei 45.8 ± 4.9 mg/ml und bleibt während der folgenden 20 Stunden mit 43.7 ± 6.5 mg/ml praktisch konstant. Bei den scheinoperierten Kontrolltieren findet man 20 Stunden nach Beginn der Somatostatinmedikation eine Eiweißkonzentration von 49.1 ± 9.6 mg/ml und nach 40 Stunden von 58.1 ± 1.8 mg/ml.

Veranschlagt man den Normalwert (62.4 mg/ml) mit 100 %, so ergeben sich 20 bzw. 40 Stunden nach Binephrektomie Proteinkonzentrationen von 73 bzw. 70 % und nach Scheinoperation von 79 bzw. 93 %.

20 Stunden nach Binephrektomie haben wir eine Glykogenkonzentration der Leber unter Somatostatingabe von 0.10 ± 0.03 ug/mg Protein ermittelt. Der 40-Stundenwert erhöht sich gering auf 0.22 ± 0.05 ug/mg. Bei den scheinoperierten Kontrollen hat nach 20 Stunden eine Abnahme des Leberglykogens auf 0.23 ± 0.06 und nach 40 Stunden auf 0.15 ± 0.07 stattgefunden.

Dient der Normalwert (26.5 ± 11.9 ug/mg) als Bezugsgröße, so sehen wir nach 20-stündiger Urämiedauer eine Glykogenkonzentration von 0.38 % und nach 40 Stunden von 0.83 %. Die Vergleichswerte nach Scheinoperation liegen bei 0.87 bzw. 0.57 %.

4. DISKUSSION

Die Blutglucosewerte akut urämischer und scheinoperierter Ratten sowie der nicht operierten Kontrolltiere liegen unter Nadololinjektion im Normbereich (Bucher, 1980). Hypoglykämische Werte unter Applikation eines ß-Rezeptoren-Blockers (Propranolol) sind von verschiedenen Gruppen mitgeteilt (Abramson et al., 1966; Jenkins, 1967; Heim und Hull, 1967). Als mögliche Blutzucker senkende Effekte der ß-Rezeptoren-Blocker werden einmal direkt inhibitorische Mechanismen auf die Glukosemobilisierung diskutiert (Abramson et al., 1966; Kotler et al., 1966). Ferner muß ein möglicher Effekt von Propranolol auf die Insulinfreisetzung in Erwägung gezogen werden, ebenso eine Beeinflußbarkeit der Glukoneogenese. Dagegen bleiben nach anderen Untersuchern (Knick et al., 1979) unter Metipranolol Blutzucker, Urinzucker und Plasmainsulin unbeeinflußt. Ein hyperosmolares, nicht ketotisches Coma diabeticum als Komplikation einer Propranololtherapie ist ebenfalls mitgeteilt (Podolsky, 1970; Podolsky und Pattavina, 1973). Eine Blutzucker steigernde Wirkung unter Propranolol bei nüchternen, akut urämischen Ratten ist 60 Stunden nach Binephrektomie beobachtbar (Tabelle 2). Zu einem Anstieg der Blutglucose führt auch Somatostatin nach Binephrektomie (Tabelle 2).

Die Harnstoff-N-Werte unter Nadololapplikation liegen 44 Stunden nach Ureterligatur und Binephrektomie gering unter den Vergleichsdaten von Tieren ohne diesen ß-Rezeptoren-Blocker (Bucher, 1980). Signifikant niedrigere Harnstoff-N-Werte sind von anderen Untersuchern unter Propranololinjektion mitgeteilt (Jaina et al., 1975). Diese Daten stehen in Einklang mit unseren Befunden, die in einer Parallelstudie zu der Versuchsserie mit Nadolol durchgeführt wurde

(Tabelle 2). Dabei ging mit zunehmender Urämiedauer die Erhöhung des Harnstoff-N hochsignifikant zurück. Ein deutlicher Harnstoff-N-Anstieg ist dagegen unter Somatostatin zu sehen (Tabelle 2).

Der Nachweis hyperglykämischer Blutzuckerwerte unter einer Behandlung akut urämischer Ratten mit Propranolol deckt die ganze Problematik der Stoffwechselregulation unter ß-Rezeptoren-Blockade auf. So soll die zirkulierende Insulinmenge nach α-Rezeptoren-Blockade mit Phentolamin erhöht sein, jedoch aber unter Blockade der ß-Rezeptoren mit Propranolol abfallen (Robertson und Porte, 1973). Ein ß-adrenerger Agonismus stimuliert zwar in A-, B- und D-Zellen des Pankreas einen Anstieg von Somatostatin und Glukagon, vornehmlich jedoch eine drastische Insulinsekretion, ein Effekt, der durch Propranolol ausgelöscht wird (Samols und Weir, 1979).

Propranolol kann jedoch dosisabhängig in isolierten Langerhanszellen die Insulinfreisetzung stimulieren oder inhibieren (Northrop et al., 1973). Differenzen in den Effekten zwischen exogen zugeführten und endogenen Katecholaminen sind auf die Insulinsekretion ebenfalls nachgewiesen (Porte, 1969). Die Beurteilung eines Effektes einer ß-Rezeptoren-Blockade auf die Insulinwirkung bei akuter Urämie wird dadurch problematisiert, daß einmal beim Urämiker sowieso ein Hyperinsulinismus vorliegt (De Fronzo et al., 1973), zum anderen sich eine zunehmende Insulinresistenz entwickelt (Swenson et al., 1973). Außerdem dominiert das Überwiegen von Glukagon unter diesen Stoffwechselbedingungen (Bilbrey et al., 1974). Dagegen dürfte der Stoffwechsel bei akutem operativen Streß weder durch eine Insulinresistenz noch durch einen vergleichbar drastischen Anstieg von Glukagon gekennzeichnet sein.

Die durch ß-Rezeptoren-Blocker ausgelösten Hypoglykämien werden vorwiegend über eine Hemmung der Glykogenolyse bzw. der Glukoneogenese interpretiert (Lager et al.,1979). Die Deutung derartiger Mechanismen ist jedoch für unser gewähltes Modell ebenfalls schwierig: Bei nüchternen operativ gestreßten und akut urämischen Ratten kommt es innerhalb der ersten 12 - 20 Stunden zu einer drastischen Glykogenolyse der Leber (Tabelle 5), ohne daß die Applikation von Nadolol oder Propranolol die Hunger induzierte Glykogenolyse der Leber stoppen könnte (Tabelle 5). Dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit einer Reihe von anderen Untersuchern: Katecholamine sollen die Glykogenolyse in der Leber vornehmlich über α-adrenerge Rezeptoren stimulieren, während das ß-adrenerge Rezeptor-cAMP-System nur eine geringe Rolle spielen soll. Es ist gezeigt worden, daß der ß-Rezeptoren-Blocker Propranolol den Katecholamin-bedingten Anstieg von cAMP in Rattenhepatocyten normalisiert ohne die Stimulierung der Glukoneogenese zu beeinflussen (Exton, 1975; Tolbert et al., 1973; Kneer et al., 1974). Das ß-Sympathomimetikum Isoproterenol dagegen zeigt in der Leber kaum einen Effekt auf die Glukoneogenese, obwohl es effektiver als Adrenalin den cAMP-Spiegel erhöht (Tolbert et al., 1973; Kneer et al., 1974; Tolbert und Fain, 1974; Exton et al., 1971). Nach Sherline et al. (1972) werden zwei Mechanismen für eine Stimulierung der Glykogenolyse durch Katecholamine für die Leber diskutiert: einmal über ß-Rezeptoren mit Erhöhung der intrazellulären Konzentration an cyclischen AMP zum anderen über α-Rezeptoren ohne Beeinflussung des cyclo-AMP-Systems. Dabei soll vor allem bei Hypoxie die α-adrenerge Stimulierung der Glykogenolyse von Bedeutung sein. Entscheidende Beweise für eine α-Rezeptoren vermittelte Regulation der Glykogenolyse in Hepatocyten mit Aktivierung der Phosphorylase

und Inaktivierung der Glykogensynthetase verdanken wir Hutson et al. (1976) und Cherrington et al.(1976).Danach ist gezeigt worden, daß α-adrenerge Antagonisten entscheidend die Adrenalin-induzierte Glykogenolyse, Glukoneogenese, Phosphorylase-Aktivierung und Inaktivierung der Glykogensynthetase inhibieren, ohne Beeinflussung des cyclo-AMP-Spiegels. Außerdem erniedrigt Propranolol komplett den Adrenalin-induzierten cyclo-AMP-Spiegel ohne Glykogenolyse, Glukoneogenese, Phosphorylaseaktivierung oder Glykogensynthetase-Inaktivierung zu beeinflussen. Die Adrenalin-induzierte Erhöhung der Phosphorylase a blieb unter diesen Versuchsbedingungen zu einem Zeitpunkt noch bestehen, als die Adrenalin-bedingte Erhöhung des cyclo-AMP-Spiegels zur Basislinie zurückgekehrt war. Umgekehrt führte die adrenerge Aktivierung in Hepatocyten weder zu einem Anstieg des cyclischen AMP noch zu einer Aktivierung der cyclo-AMP-abhängigen Proteinkinase. Folgende drei Mechanismen für eine α-adrenerge Kontrolle des Glykogenstoffwechsels der Leber sind daher denkbar: Über eine cAMP-unabhängige Protein-Kinase eine direkte Aktivierung der Phosphorylase-Kinase oder eine Inhibierung der Phosphorylase-Phosphatase. Im Skelettmuskel wird Phosphorylase-Kinase unter hormoneller Kontrolle von Adrenalin über die Adenylatcyclase und eine Aktivierung der cyclo-AMP-abhängigen Proteinkinase aktiviert (Krebs et al., 1964). Die Phosphorylase-Aktivierung während der Muskelkontraktion jedoch resultiert nicht aus einer hormonbeeinflußten Aktivierung von Phosphorylase-Kinase (Posner et al., 1965; Drummond et al., 1969). Kinetische Studien der Phosphorylase-Aktivierung im intakten Skelettmuskel während des Kontraktions-Relaxations-Zyklus lassen eher einen Mechanismus über eine Aktivierung von Phosphorylase-Kinase als durch eine Inaktivierung der Phosphorylase-Phosphatase vermuten (Danfort et al., 1962). Durch Isolierung und Charakterisierung

eines Protein- Glykogenkomplexes aus Skelettmuskulatur akut urämischer Ratten konnte jedoch eine enge Korrelation zwischen der Glykogenkonzentration und der spezifischen Aktivität der Phosphorylase-Phosphatase erbracht werden, die an einen Kontrollmechanismus der Glykogenolyse via Inhibierung der Phosphorylase-Phosphatase denken läßt (Hörl et al., 1980 a). Eine derartige Korrelation konnte für das antagonistische Enzym Phosphorylase-Kinase nicht erstellt werden.

In Hepatozyten hungernder Ratten ist die Aktivität der Phosphorylase gering, während die Aktivität der Glykogensynthetase I ansteigt (Hutson et al., 1977; Hue et al., 1975). Diese Daten stehen in guter Übereinstimmung mit unseren Befunden, daß es bei den nüchternen, akut urämischen und scheinoperierten Tieren zu einem deutlichen Abfall der Phosphorylase a kommt. Offensichtlich verliert die Phosphorylase in der Leber unter den von uns gewählten Bedingungen die Aktivierbarkeit durch Sulfat (Tabelle 5). Synchron kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Glykogensynthetase I. Diese Effekte bleiben nach der Gabe von Betarezeptoren-Blockern aus. Danach sollte die Inaktivierung der Glykogenolyse und die Stimulierung der Glykogensynthese vor allem durch Hunger bedingt sein. Nüchterne mit Nadolol behandelte, nicht operierte Kontrolltiere zeigen ebenfalls weder eine Beeinflussung der Phosphorylase a noch der Glykogensynthetase I im untersuchten Zeitraum von 44 Stunden (Bucher, 1980). Bei nüchternen Ratten kommt es 60 Stunden nach Beginn der akuten Urämie bzw. nach Scheinoperation wiederum zu einem drastischen Abfall der Glykogensynthetase I, ein Effekt, der bei akuter Urämie durch eine Azidose-bedingte

Inhibierung der Glukoneogenese interpretiert werden dürfte. Es ist gezeigt worden, daß eine intrazelluläre Azidose der Leber mit der Glukoneogenese interferriert. So ist die Glukosebildung der Leber aus Lactat inhibiert, wenn der pH des Perfusates weniger als 7.1 beträgt (Hems et al., 1966). In gleicher Weise war die Lactataufnahme von Hepatozyten blockiert, wenn deren pH von einem Normalwert von 7.23 auf Werte unter 7.0 abfällt (Lloyd et al., 1973). Eine Azidose-bedingte Hemmung der Glukoneogenese aus Lactat in der Rattenleber ist auch von anderen Autoren bestätigt (Iles et al., 1977). Da fastende Tiere einen niedrigen Glukose- und Insulinspiegel sowie hohe Glukagonspiegel haben, sollte man unter diesen Bedingungen eher eine Erhöhung der Phosphorylase a und eine Erniedrigung der Glykogensynthetase I erwarten (Autson et al., 1976) als umgekehrt. Hypoglykämische Blutzuckerwerte nach operativem Streß und akuter Urämie haben wir auch unter ß-Rezeptoren-Blockade nicht beobachtet.

Hypoglykämien durch eine Hemmung der Leberglykogenolyse bzw. Beeinflussung der Glukoneogenese der Leber akut urämischer oder scheinoperierter Ratten können durch ß-Rezeptoren-Blockade also nicht entstehen (Tabelle 5). Nach Russel und Bloom (1956) ist bereits nach 24-stündigem Fasten das Leberglykogen drastisch erniedrigt.

Die 40 Stunden nach Binephrektomie bzw. Scheinoperation bis zu 50-fache Aktivierung der Glykogensynthetase I dürfte Ausdurck des Versuches sein, die entleerten Leberglykogenspeicher unter allen Umständen aufzufüllen (Tabelle 5). So kommt es auch bis zur 60. Stunde in beiden Gruppen zu einer deutlichen Erhöhung des Leberglykogens, ein Effekt, der nach Binephrektomie noch wesentlich stärker ausgeprägt ist (Tabelle 8). Der Abfall der spezifischen Aktivität nach 60

Stunden dürfte in der Gruppe der binephrektomierten Tiere durch die metabolische Azidose und/oder durch die zunehmende Insulinresistenz bedingt sein. Da scheinoperierte Tiere ein ähnliches Verhalten zeigen, scheint jedoch der Erschöpfung der Energiereserven die größte Bedeutung zuzukommen. In diesem Sinne wird auch verständlich, warum die mit Somatostatin behandelten nüchternen Ratten die niedrigsten Glykogenkonzentrationen aufweisen (Tabelle 5). Hier kommt zu der Hunger induzierten Glykogenolyse noch die Blockade der an der Glukoneogenese bzw. Glykogensynthese beteiligten Hormone Glukagon bzw. Insulin. Nach Oliver und Wagle (1975) hemmt Somatostatin die glucagon-stimulierte Glukoneogense und Glykolyse der Leber. Efendic et. al. (1978) haben zeigen können, daß Somatostatin die Insulinsekretion inhibiert. Nach Catalan et. al. (1978) inhibiert Somatostatin auch die cAMP-Freisetzung.

Im Gegensatz zu einer Applikation von Propranolol (Hörl et al., 1980 a, 1980 b) bleibt unter Nadololgabe eine etwas günstigere Wirkung auf den Glykogenstoffwechsel des Skelettmuskels nach akuter Urämie und operativem Streß zu verzeichnen. So liegen die unter Nadolol bestimmten spezifischen Aktivitäten der Glykogensynthetase I im Skelettmuskel in allen 4 untersuchten Gruppen und zu allen Zeiten bis zu 15-fach über den spezifischen Aktivitäten der Tiere ohne Nadolol bzw. der Tiere mit Propranolol im 20-Stunden-Intervall. Ein deutlicher Rückgang der Nadololwirkung auf die spezifische Aktivität der Synthetase I ist lediglich 44 Stunden nach Ureterligatur bzw. Binephrektomie zu beobachten (Bucher, 1980). Dagegen bleibt die spezifische Aktivität unter den Bedingungen eines operativen Stresses unverändert hoch.

Anabole Effekte auf den Glykogenstoffwechsel der Skelettmuskulatur haben wir auch unter 8-stündiger Propranolol-

injektion bei scheinoperierten Ratten gesehen (Hörl et al., 1980 a). So gelingt nach operativem Streß unter Applikation von Propranolol die Isolierung eines intakten Proteinglykogenkomplexes, während die Isolierung dieser intrazellulären Organelle unter den gleichen Versuchsbedingungen 60 Stunden nach Ureterligatur bzw. Binephrektomie nicht zu gewinnen war (Hörl et al, 1980 a). Damit dürfte sich die Glykogenolyse der Skelettmuskulatur bei akuter Urämie erheblich von einer reinen streßinduzierten Glykogendegratation unterscheiden. Überraschend hoch sind die spezifischen Aktivitäten der Phosphorylase a im Skelettmuskel unter Applikation von Nadolol (Bucher, 1980). Die relativ hohe spezifische Aktivität der Phosphorylase a in Verbindung mit den stark erhöhten spezifischen Aktivitäten für die Glykogensynthetase I könnte bei nicht sicher beeinflußtem Muskelglykogen an einen erhöhten Glykogen-Turnover im akuten Versuchsmodell denken lassen. Unter den Bedingungen einer chronischen Urämie mit chronischer Applikation von Propranolol konnte jedoch eine Normalisierung des Glykogen-Turnovers erreicht werden (Hörl et al., 1978).

Im Skelettmuskel kommt es nach Binephrektomie und Scheinoperation innerhalb der ersten 20 und 40 Stunden zu einer deutlichen Glykogenolyse (Tabelle 4). Damit in Einklang steht die drastische Aktivitätssteigerung der Phosphorylase a mit Inhibierung der Glykogensynthetase I (Tabelle 7). Mit Normalisierung der Phosphorylase-a-Aktivität kommt es auch zu einer Normalisierung der Muskelglykogenkonzentration. Nach Coulee et al. (1976) führt allein 24-stündiges Fasten im weißen Muskel bis zu einem 29 %igen und im roten Muskel bis zu einem 47 %igen Glykogenabbau. Propranolol schwächt die Glykogendegradation ab ohne die spezifischen Aktivitäten der auf- und abbauenden Enzyme sicher zu beeinflussen. Somatostatin inhibiert dagegen die Aktivität der Phosphorylase

a und stimuliert die Glykogensynthetase I ohne den erniedrigten Glykogenwert 20 bzw. 40 Stunden post operationem sicher beeinflussen zu können (Tabelle 4).

Drastisch unterschiedlich von den Effekten am Skelettmuskel und der Leber sind die am Herzen erhebbaren Befunde: Hier kommt es unter Propranololinjektion zu einem Anstieg der Glykogenkonzentration bis zu 500 % (Tabelle 3). Diese Erhöhung ist sowohl bei binephrektomierten als auch bei scheinoperierten Kontrollratten nachweisbar. Am Herzmuskel läßt sich noch ein weiteres Phänomen demonstrieren: Hemmungen der Glykogenolyse unter ß-Rezeptoren-Blockade bleibt im Propranololversuch nachweisbar, obwohl aufgrund der 20-stündigen Injektionsintervalle eigentlich keine Beeinflussung der Glykogenolyse erwartet werden sollte. Nach Absetzen von Propranolol läßt sich ein cardiologisch nachweisbarer Effekt der ß-Rezeptoren-Blockade noch über mehrere Tage nach Propranololapplikation nachweisen (Nayler et al., 1978). Offensichtlich ist das Bindungsverhalten von Propranolol an den Rezeptor der Herzmuskelzelle erheblich different von dem Bindungsverhalten an den Rezeptor von Zellen anderer Organe. In Übereinstimmung mit diesen Daten stehen auch Befunde von Watson et al. (1979), daß eine einmalige Gabe eines Beta-Rezeptoren-Blockers zuverlässig den Blutdruck senkt.

Die Applikation von ß-Rezeptoren-Blocker beeinflußt nach unseren Untersuchungen auch unterschiedlich die Proteinkonzentrationen in den einzelnen Organen. Während sich das Herz- und Leberprotein unter Propranolol nicht sicher beeinflussen läßt, kommt es zu einer sicheren Stimmulierung der Muskel-

proteinsynthese oder Hemmung der Proteinolyse unter Propranolol (Tabelle 4). Die kontraktilen Proteine, Strukturproteine und Zytochrome des Herzmuskels haben Halbwertszeiten von 5 - 12 Tagen. Der Herzmuskel hat im Vergleich zur Leber einen 3 - 10-mal höheren Ribosomen- und Messenger-RNS-Gehalt (Morgan et al., 1974). Es ist gezeigt worden, daß Insulin, Aminosäuren, Fettsäuren und Glukose für die Aufrechterhaltung einer normalen Herzmuskelproteinsynthese erforderlich sind (Jefferson et al., 1971). Ansonsten kommt es zu einer bis zu 60 %-igen Inhibierung der Herzmuskelproteinsynthese. Hypoxie und Anoxie inhibieren ebenfalls die myocardiale Proteinsynthese um 40 - 80 %, was durch einen Abfall der intrazellulären Konzentrationen an energiereichen Substraten bedingt sein soll. Möglicherweise führt die Applikation von ß-Rezeptoren-Blocker im Muskel zu einer Verbesserung des Substratangebotes und/oder zu einer Beeinflussung der Hypoxie-induzierten Katecholaminfreisetzung. Die Applikation von Nadolol inhibiert die Hypoxie-induzierte Glykogenolyse des Herzmuskel nach Phosphatdepletion (Hörl et al., 1980 c). Vor allem Hypoxie stimuliert den cardialen Glykogenabbau (Scheuer, 1972; Scheuer und Stezoski, 1970; Scheuer und Stezoski, 1972).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Wirkung von Propranolol und Somatostatin auf den Glykogen- und Proteinstoffwechsel akut urämischer Ratten und scheinoperierter Kontrollen untersucht. Blutglukose und Harnstoff-N wurden ermittelt, ebenso der Protein- und Glykogengehalt sowie die Aktivitäten der Schlüsselenzyme Phosphorylase (aktive a- und inaktive b-Form) und Glykogensynthetase (aktive I- und inaktive D-Form) in Herzmuskel, Skelettmuskel und Leber.

Die Blutglukose - bei unbehandelten Ratten im Mittel 104 mg/dl - lag 60 Stunden nach Binephrektomie bei 89.4 mg/dl, nach Propranololgabe bei 158.o mg/dl. 140 mg/dl betrug der Blutzucker nach 40-stündiger akuter Urämie unter Somatostatin-Behandlung. Nach Scheinoperation wurden deutlich niedrigere Vergleichswerte bestimmt.

Der Harnstoff-N - normalerweise bei 20 mg/dl - stieg 60 Stunden nach Binephrektomie auf 404 mg/dl und lag unter Propranololinjektion bei 346 mg/dl. Unter Somatostatinbehandlung war bereits 40 Stunden nach Binephrektomie ein Harnstoff-N von 337 mg/dl erreicht.

Der Proteingehalt im Herzmuskel - 17.9 mg/ml Rohextrakt bei Normaltieren - lag nach Binephrektomie zwischen 5.2 mg/ml (20 Stunden) und 2.1 mg/ml (60 Stunden) niedriger, während nach Scheinoperation die Vergleichswerte 4.3 bzw. 0.9 mg/ml niedriger waren. Propranolol beeinflußte die Degradation des Herzproteingehalts nicht, wohl aber Somatostatin.

Im Skelettmuskel kam es innerhalb von 60 Stunden nach Binephrektomie bzw. Scheinoperation zu einem Rückgang des Proteingehaltes auf ca. 33 %. Die Applikation von Propranolol verminderte den Proteinkatabolismus. Noch günstiger war die Wirkung von Somatostatin; hier kam es innerhalb von 40 Stunden lediglich zu einer Proteinabnahme um 20 %.

Der Leberproteingehalt blieb innerhalb 60 Stunden nach Binephrektomie weitgehend konstant, nach Scheinoperation dagegen kam es zu einem Rückgang um ca. 20 %. Nach Propranololinjektion waren die Vergleichswerte nach Binephrektomie und Scheinoperation noch niedriger. Somatostatin bewirkte 40 Stunden nach Binephrektomie ebenfalls einen deutlichen Proteinrückgang (30 %) gegenüber 7 % nach Scheinoperation.

Nach vorübergehendem Abfall des Glykogengehaltes im Herzmuskel 20 und 40 Stunden nach Binephrektomie kam es nach 60 Stunden zu einem überschießenden Anstieg auf 406 %, nach Scheinoperation auf 560 % im Vergleich zu unbehandelten Kontrollratten. Unter ß-Rezeptoren-Blockade war der 60-Stundenwert nach Binephrektomie nahezu identisch, jedoch unterblieb der Glykogenabfall 20 und 40 Stunden nach dem Eingriff. Unter Somatostatininjektion war die Glykogenkonzentration 40 Stunden nach Binephrektomie vergleichbar den Propranolol-behandelten akut urämischen Tieren.

Im Skelettmuskel normalisierte sich nach anfänglicher drastischer Glykogenolyse 60 Stunden nach Binephrektomie und Scheinoperation der Muskelglykogengehalt. Unter Propranololinjektion waren die 60 Stunden - Glykogenwerte niedriger, jedoch war der anfänglich beobachtete Glykogenabbau deutlich abgeschwächt. Extrem niedrige Glykogenkonzentrationen haben wir unter Somatostatingabe beobachtet.

In der Leber hat 60 Stunden nach Scheinoperation im Hungerzustand ein Glykogenverlust auf 4 % des Ausgangswertes stattgefunden, während die Werte 60 Stunden nach Binephrektomie rund 10-fach höher liegen. Vergleichbar niedrige Werte wurden unter Propranololapplikation 60 Stunden nach Binephrektome (3.8 %) und nach Scheinoperation (3.6 %) ermittelt. Extrem niedrige Glykogenkonzentrationen fanden wir nach Somatostatinbehandlung mit Werten unter 1 % 40 Stunden nach Binephrektomie oder Scheinoperation.

Die Phosphorylase a erreichte im Herzmuskel 60 Stunden nach Binephrektomie ein Aktivitätsminimum von 23 % nachdem 20 Stunden nach dem Eingriff die Aktivität 75 % über dem Normalwert (288 nmol x min^{-1} x mg^{-1}) lag. Niedriger war der 60 Stundenwert unter ß-Rezeptoren-Blockade. Etwas niedriger waren die spezifischen Aktivitäten in beiden Gruppen bei den scheinoperierten Tieren. Vergleichbare Veränderungen finden sich für die Phosphorylase b.

Im Skelettmuskel erreichte die spezifische Aktivität der Phosphorylase a 60 Stunden nach Binephrektomie bzw. Scheinoperation den Minimalwert; deutlich höher lagen die Werte unter ß-Rezeptoren-Blockade. Somatostatin beeinflußte die spezifische Aktivität des Enzyms nicht. Vergleichbare Veränderungen fanden wir für die Phosphorylase b.

In der Leber sank die spezifische Aktivität der Phosphorylase a 60 Stunden nach Binephrektomie ebenfalls. Signifikant höher lagen die Werte unter ß-Rezeptoren-Blockade, auch Somatostatin beeinflußte hier die spezifische Aktivität des Enzyms nicht wesentlich.

Im Herzmuskel ging die spezifische Aktivität der Glykogensynthetase I - Normalwert 2.63 $\pm$ 0.34 nmol x min^{-1} x mg^{-1} - nach 40 Stunden auf einen Minimalwert von 17 % zurück, um zur 60. Stunde wieder gering anzusteigen. Vergleichbar waren die Veränderungen nach Scheinoperation. Die Applikation von Propranolol blieb ohne sicheren Effekt, während Somatostatin lediglich die Glykogensynthetase I scheinoperierter Kontrollen hochsignifikant stimulierte.

Im Skelettmuskel war der Abfall der spezifischen Aktivität der Glykogensynthetase I nach 20 Stunden auf 3.1 % (Binephrektomie) bzw. 2.3 % (Scheinoperation) des Ausgangswertes besonders drastisch, nach 60 Stunden waren lediglich 13.6 bzw. 12.4 % des Ausgangswertes wieder erreicht. Hier schwächte Propranolol die Inhibierung des Enzyms etwas ab. Wiederum war der günstigste Effekt durch Somatostatin erzielbar (93 % des Ausgangswertes 20 Stunden nach Binephrektomie und 45 % nach 40 Stunden, Vergleichswerte nach Scheinoperation: 68 % bzw. 38 %).

20 Stunden nach Binephrektomie bzw. Scheinoperation kam es zu einem drastischen Abfall der Glykogensynthetase I in der Leber, nach 40 Stunden zu einem ebenso drastischen Anstieg des Enzyms (40 - 50-fach). Nach 60 Stunden waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Unter Propranolol- und Somatostatingabe blieb dagegen der stimulierende Effekt auf das Enzym 40 Stunden nach Binephrektomie bzw. Scheinoperation aus.

6. Tabellen

Gruppe	Stunden nach Operation	Gewichtsverlust % absolut	Gewichtsverlust % rel. 60 h=100 %	Gewichtsveränderung % rel. 40 h = 100 %
Nü-SOP	20	7.6 ± 0.7	53.9	60.8
Nü-NE	20	4.2 ± 2.1	53.2	62.7
Nü-SOP	40	12.5 ± 1.2	88.7	100.0
Nü-NE	40	6.7 ± 1.0	84.8	100.0
Nü-SOP	60	14.1 ± 0.8	100.0	
Nü-NE	60	7.9 ± 1.3	100.0	
ß-SOP	20	7.2 ± 1.2	50.0	60.5
ß-NE	20	5.6 ± 1.1	73.7	87.5
ß-SOP	40	11.9 ± 1.4	82.6	100.0
ß-NE	40	6.4 ± 0.9	84.2	100.0
ß-SOP	60	14.4 ± 2.4	100.0	
ß-NE	60	7.6 ± 0.4	100.0	
SS-SOP	20	5.5 ± 1.1		77.5
SS-NE	20	+0.3 ± 1.2		+9.4
SS-SOP	40	7.1 ± 1.7		100.0
SS-NE	40	3.2 ± 4.8		100.0

Tabelle 1:

Einfluß von Propranolol und Somatostatin auf das Körpergewicht bilateral nephrektomierter und scheinoperierter Ratten im Vergleich zu nüchternen Kontrollen.

Gruppe	Stunden nach Operation	Blutzucker (mg/dl)	%-Differenz zwischen Nephrektomie und Scheinoperation	Harnstoff-N (mg/dl)	%-Differenz zwischen Nephrektomie und Scheinoperation
Nü-SOP	20	75.2 ± 5.6	22.3 %	21.4 ± 3.2	
Nü-NE	20	92.0 ± 8.0		184.0 ± 18.2	756.3 %
Nü-SOP	40	73.6 ± 4.8		18.6 ± 4.8	
Nü-NE	40	80.0 ± 15.0	8.7 %	274.4 ± 48.3	1176.3 %
Nü-SOP	60	76.4 ± 18.5		24.4 ± 5.9	
Nü-NE	60	89.4 ± 27.2	17.0 %	404.0 ± 18.2	1779.0 %
ß-SOP	20	68.5 ± 7.5		18.6 ± 1.8	
ß-NE	20	76.0 ± 9.6	10.9 %	127.6 ± 20.7	586.0 %
ß-SOP	40	72.8 ± 3.0		16.6 ± 3.3	
ß-NE	40	95.6 ± 13.7	31.3 %	266.0 ± 23.0	1502.4 %
ß-SOP	60	82.4 ± 14.6		22.4 ± 14.6	
ß-NE	60	158.0 ± 58.3	91.7 %	346.0 ± 39.3	1444.6 %
SS-SOP	20	100.0 ± 10.2		23.2 ± 2.4	
SS-NE	20	118.4 ± 8.9	18.4 %	186.4 ± 16.7	703.4 %
SS-SOP	40	98.0 ± 10.1		21.4 ± 3.4	
SS-NE	40	140.0 ± 22.6	39.8 %	337.0 ± 52.3	1474.8 %

Tabelle 2:

Verhalten von Blutzucker und Harnstoff-N bei binephrektomierten und scheinoperierten Ratten sowie ihre Beeinflußbarkeit durch Propranolol und Somatostatin.

Tab. 3: Verhalten von Phosphorylase (Phos a und Phos b), Glykogensynthetase (GL.SYN D+I), Glykogen und Protein im Herzmuskel. Mittelwerte $\pm$ SD von 5 Experimenten.

GRUPPE	h nach Op.	PHOS a	PHOS b	GL.SYN.I	GL.SYN D+I	GLYKOGEN	PROTEIN
NÜCHTERN		nMOL x MIN^{-1} x MG^{-1}		nMOL x MIN^{-1} x MG^{-1}		UG/MG PROTEIN	MG/ML
SOP	20	311 ± 56	1570 ± 401	1.47 ± 0.94	2.41 ± 1.18	4.3 ± 4.5	13.6 ± 1.3
NE	20	503 ± 252	1832 ± 784	1.26 ± 0.77	2.96 ± 0.86	3.4 ± 3.3	12.7 ± 1.5
SOP	40	150 ± 135	1640 ± 338	0.61 ± 0.17	0.95 ± 0.24	5.3 ± 6.3	13.2 ± 3.2
NE	40	264 ± 84	1813 ± 180	0.52 ± 0.22	0.83 ± 0.32	1.2 ± 1.1	12.9 ± 1.1
SOP	60	23.4 ± 12.8	424 ± 59	0.93 ± 0.14	1.22 ± 0.61	19.6 ± 20.3	17.0 ± 1.8
NE	60	67.4 ± 13.2	418 ± 94	0.91 ± 0.14	1.11 ± 0.21	14.2 ± 4.2	15.8 ± 1.4
PROPRANOLOL							
SOP	20	155 ± 69	676 ± 88	1.16 ± 0.54	1.55 ± 0.65	10.1 ± 0.8	14.2 ± 1.3
NE	20	136 ± 52	672 ± 65	0.96 ± 0.44	1.34 ± 0.61	18.3 ± 9.3	13.6 ± 1.2
SOP	40	56 ± 23	841 ± 299	0.73 ± 0.45	0.93 ± 0.43	3.2 ± 3.4	15.2 ± 2.7
NE	40	67 ± 38	1129 ± 147	0.88 ± 0.42	1.20 ± 0.44	9.0 ± 4.5	12.9 ± 1.1
SOP	60	25 ± 14	755 ± 140	1.18 ± 0.56	1.56 ± 0.75	9.9 ± 3.9	14.1 ± 1.9
NE	60	45 ± 17	753 ± 79	1.07 ± 0.33	1.38 ± 0.32	14.5 ± 7.7	11.3 ± 1.1
SOMATOSTATIN							
SOP	20	187 ± 83	673 ± 127	6.85 ± 1.32	7.52 ± 1.31	8.1 ± 2.7	13.5 ± 0.68
NE	20	142 ± 76	617 ± 115	1.55 ± 0.44	2.08 ± 0.87	3.1 ± 0.8	13.2 ± 1.05
SOP	40	154 ± 78	425 ± 72	1.05 ± 0.37	1.21 ± 0.37	9.3 ± 1.9	19.2 ± 2.67
NE	40	106 ± 32	472 ± 88	0.88 ± 0.33	1.15 ± 0.33	8.0 ± 1.0	17.3 ± 1.45
KONTROLLEN		288 ± 34	1182 ± 83	2.63 ± 0.34	4.81 ± 0.45	3.5 ± 1.2	17.9 ± 0.91

Tab. 4: Verhalten von Phosphorylase (Phos a und Phos b), Glykogensynthetase (GL.SYN D+I), Glykogen und Protein im Skelettmuskel. Mittelwerte $\pm$ SD von 5 Experimenten.

GRUPPE	h nach Op.	PHOS a	PHOS b	GL.SYN.I	GL.SYN. D+I	GLYKOGEN	PROTEIN
NÜCHTERN		nMOL x MIN^{-1} x MG^{-1}		nMOL x MIN^{-1} x MG^{-1}		UG/MG PROTEIN	MG/ML
SOP	20	1463 ± 215	3945 ± 1354	0.11 ± 0.06	0.17 ± 0.06	0.29 ± 0.12	14.2 ± 4.7
NE	20	1141 ± 139	3368 ± 304	0.15 ± 0.09	0.24 ± 0.11	0.27 ± 0.04	15.7 ± 3.4
SOP	40	1518 ± 247	3060 ± 536	0.53 ± 0.16	0.86 ± 0.31	0.77 ± 0.42	10.4 ± 2.1
NE	40	1035 ± 219	2708 ± 774	0.59 ± 0.27	1.42 ± 0.88	0.85 ± 0.61	9.9 ± 0.9
SOP	60	302 ± 247	582 ± 139	0.59 ± 0.17	0.92 ± 0.34	1.68 ± 0.97	6.2 ± 1.4
NE	60	426 ± 204	1024 ± 361	0.65 ± 0.30	1.18 ± 0.88	2.79 ± 2.25	5.8 ± 0.7
PROPRANOLOL							
SOP	20	1212 ± 238	2579 ± 200	0.48 ± 0.19	0.93 ± 0.35	0.57 ± 0.15	12.7 ± 0.8
NE	20	1592 ± 257	2593 ± 168	0.74 ± 0.22	1.07 ± 0.42	1.37 ± 0.28	13.5 ± 1.2
SOP	40	855 ± 555	2148 ± 818	0.50 ± 0.11	0.78 ± 0.28	1.58 ± 0.38	12.4 ± 2.6
NE	40	1115 ± 320	1916 ± 293	0.60 ± 0.17	0.97 ± 0.17	1.25 ± 0.12	13.1 ± 1.1
SOP	60	1823 ± 538	3226 ± 847	1.45 ± 0.29	1.76 ± 0.22	0.97 ± 0.16	8.6 ± 2.4
NE	60	1892 ± 57	2768 ± 288	0.95 ± 0.13	1.52 ± 0.31	1.45 ± 0.61	10.2 ± 1.5
SOMATOSTATIN							
SOP	20	591 ± 146	2304 ± 177	3.25 ± 1.18	5.05 ± 1.18	0.72 ± 0.27	14.7 ± 0.69
NE	20	241 ± 27	2164 ± 117	4.45 ± 0.81	5.77 ± 0.86	0.17 ± 0.07	16.5 ± 0.40
SOP	40	897 ± 95	2867 ± 103	1.79 ± 0.61	2.05 ± 0.73	0.15 ± 0.05	15.8 ± 1.65
NE	40	983 ± 191	3290 ± 197	2.13 ± 0.94	2.83 ± 1.25	0.99 ± 0.25	14.1 ± 2.07
KONTROLLEN		494 ± 99	2269 ± 320	4.77 ± 1.66	5.45 ± 2.01	1.80 ± 0.31	18.0 ± 4.9

Tab. 5: Verhalten von Phosphorylase (Phos a und Phos b), Glykogensynthetase (GL.SYN D+I) Glykogen und Protein in der Leber. Mittelwerte $\pm$ SD von 5 Experimenten.

GRUPPE	n nach Op.	PHOS a	PHOS b	GL.SYN.I	GL.SYN D+I	GLYKOGEN	PROTEIN
NÜCHTERN		nMOL x MIN^{-1} x MG^{-1}		nMOL x MIN^{-1} x MG^{-1}		UG/MG PROTEIN	MG/ML
SOP	20	130 ± 72.2	69 ± 37	0.09 ± 0.02	0.30 ± 0.08	0.38 ± 0.07	50.3 ± 4.7
NE	20	103 ± 46.6	41 ± 13	0.12 ± 0.01	0.37 ± 0.04	0.29 ± 0.06	60.0 ± 8.2
SOP	40	58.2 ± 24.7	37 ± 25	4.82 ± 0.57	5.10 ± 0.53	0.36 ± 0.05	53.8 ± 9.7
NE	40	30.6 ± 21.4	21 ± 16	4.32 ± 0.56	4.45 ± 0.62	0.49 ± 0.20	72.8 ± 6.3
SOP	60	72 ± 12.6	100 ± 20	0.15 ± 0.04	0.49 ± 0.16	1.05 ± 0.92	49.3 ± 6.3
NE	60	47.3 ± 11.5	55 ± 15	0.57 ± 0.15	0.72 ± 0.23	10.54 ± 11.90	56.6 ± 10.2
PROPRANOLOL							
SOP	20	78.7 ± 17.6	126 ± 30	0.07 ± 0.01	0.21 ± 0.06	0.26 ± 0.11	54.2 ± 6.7
NE	20	124.8 ± 37.9	159 ± 11	0.12 ± 0.02	0.22 ± 0.06	0.41 ± 0.09	43.0 ± 4.5
SOP	40	159.0 ± 43.8	182 ± 37	0.13 ± 0.01	0.29 ± 0.05	0.50 ± 0.12	40.6 ± 5.2
NE	40	184.0 ± 42.9	215 ± 33	0.24 ± 0.02	0.56 ± 0.24	0.48 ± 0.26	39.7 ± 4.4
SOP	60	87.8 ± 9.3	98 ± 5.3	0.28 ± 0.05	0.53 ± 0.29	0.94 ± 0.11	43.6 ± 4.7
NE	60	106.5 ± 46.3	163 ± 81	0.39 ± 0.07	0.71 ± 0.22	1.01 ± 0.23	39.9 ± 3.3
SOMATOSTATIN							
SOP	20	98.5 ± 22.2	94 ± 17	0.62 ± 0.24	1.30 ± 0.39	0.23 ± 0.06	49.1 ± 9.6
NE	20	99.5 ± 17.2	105 ± 12	0.26 ± 0.05	0.56 ± 0.14	0.10 ± 0.03	45.8 ± 4.9
SOP	40	94.3 ± 18.1	90 ± 9.0	0.18 ± 0.06	0.26 ± 0.05	0.15 ± 0.07	58.1 ± 1.8
NE	40	112.4 ± 28.7	100 ± 32.7	0.15 ± 0.04	0.25 ± 0,03	0.22 ± 0.05	43.7 ± 6.5
KONTROLLEN		73 ± 14	219 ± 41	0.62 ± 0.13	0.82 ± 0.20	26.51 ± 11.86	62.4 ± 9.2

Tab. 6: Prozentuelle Beziehung zwischen scheinoperierten und nephrektomierten Ratten (nüchtern) im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen im Herzmuskel - Effekte von Propranolol und Somatostatin.

HERZ

Gruppe	h nach Op.	PROTEIN	GLYKOGEN	PHOS a	PHOS b	GS I	GS D + I	GS D
NÜCHTERN								
SOP	20	76 %	123 %	108 %	133 %	56 %	50 %	43 %
NE	20	71 %	97 %	175 %	155 %	48 %	61 %	78 %
SOP	40	74 %	151 %	52 %	139 %	23 %	20 %	16 %
NE	40	72 %	34 %	92 %	153 %	20 %	17 %	14 %
SOP	60	95 %	560 %	8.1 %	36 %	35 %	25 %	13 %
NE	60	88 %	406 %	23 %	35 %	35 %	23 %	9 %
PROPRANOLOL								
SOP	20	79 %	289 %	54 %	57 %	44 %	32 %	18 %
NE	20	76 %	523 %	47 %	57 %	37 %	28 %	17 %
SOP	40	85 %	91 %	22 %	71 %	28 %	19 %	9 %
NE	40	72 %	257 %	23 %	96 %	34 %	25 %	15 %
SOP	60	79 %	283 %	8.7 %	64 %	45 %	32 %	17 %
NE	60	63 %	414 %	16 %	64 %	41 %	29 %	14 %
SOMATOSTATIN								
SOP	20	75 %	231 %	65 %	57 %	260 %	156 %	31 %
NE	20	74 %	88 %	49 %	52 %	59 %	43 %	24 %
SOP	40	107 %	266 %	53 %	36 %	40 %	25 %	7 %
NE	40	97 %	229 %	37 %	40 %	33 %	24 %	16 %
KONSTROLLEN	-	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100%

Tab. 7: Prozentuelle Beziehung zwischen scheinoperierten und nephrektomierten Ratten (nüchtern) im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen im Skelettmuskel - Effekte von Propranolol und Somatostatin.

SKELETTMUSKEL

Gruppe	h nach Op.	PROTEIN	GLYKOGEN	PHOS a	PHOS b	GS I	GS D + I	GS D
NÜCHTERN								
SOP	20	79 %	16 %	296 %	174 %	2.3 %	3.1 %	8.8 %
NE	20	87 %	15 %	231 %	148 %	3.1 %	4.4 %	13 %
SOP	40	58 %	43 %	307 %	135 %	11 %	16 %	49 %
NE	40	55 %	47 %	210 %	119 %	12 %	26 %	122 %
SOP	60	34 %	93 %	61 %	26 %	12 %	17 %	49 %
NE	60	32 %	155 %	86 %	45 %	14 %	22 %	78 %
PROPRANOLOL								
SOP	20	71 %	32 %	266 %	114 %	10 %	17 %	66 %
NE	20	75 %	76 %	322 %	114 %	16 %	20 %	49 %
SOP	40	69 %	88 %	173 %	95 %	11 %	14 %	41 %
NE	40	73 %	70 %	226 %	84 %	13 %	18 %	54 %
SOP	60	48 %	54 %	369 %	142 %	30 %	32 %	46 %
NE	60	56 %	80 %	383 %	122 %	20 %	28 %	84 %
SOMATOSTATIN								
SOP	20	82 %	40 %	120 %	102 %	68 %	93 %	265 %
NE	20	92 %	10 %	49 %	95 %	93 %	106 %	194 %
SOP	40	88 %	9 %	182 %	126 %	38 %	38 %	38 %
NE	40	78 %	55 %	199 %	145 %	45 %	52 %	103 %
KONTROLLEN	-	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Tab. 8: Prozentuelle Beziehung zwischen scheinoperierten und nephrektomierten Ratten (nüchtern) im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen in der Leber - Effekte von Propranolol und Somatostatin.

LEBER

Gruppe	h nach OP.	PROTEIN	GLYKOGEN	PHOS a	PHOS b	GS I	GS D + I	GS D
NÜCHTERN								
SOP	20	80 %	1.4 %	178 %	32 %	15 %	37 %	105 %
NE	20	96 %	1.1 %	141 %	19 %	19 %	45 %	125 %
SOP	40	86 %	1.4 %	80 %	17 %	777 %	622 %	140 %
NE	40	117 %	1.9 %	42 %	9.6 %	697 %	543 %	65 %
SOP	60	79 %	4,0 %	99 %	46 %	24 %	60 %	170 %
NE	60	91 %	40 %	65 %	25 %	92 %	88 %	75 %
PROPRANOLOL								
SOP	20	87 %	0.98 %	108 %	58 %	11 %	26 %	70 %
NE	20	69 %	1.55 %	171 %	73 %	19 %	27 %	50 %
SOP	40	65 %	1.89 %	218 %	83 %	21 %	35 %	80 %
NE	40	64 %	1.81 %	252 %	98 %	39 %	68 %	160 %
SOP	60	70 %	3.55 %	120 %	45 %	45 %	65 %	125 %
NE	60	64 %	3.81 %	146 %	74 %	63 %	87 %	160 %
SOMATOSTATIN								
SOP	20	79 %	0.87 %	135 %	43 %	100 %	159 %	340 %
NE	20	73 %	0.38 %	137 %	48 %	42 %	68 %	150 %
SOP	40	93 %	0.57 %	129 %	37 %	29 %	32 %	40 %
NE	40	70 %	0.83 %	154 %	46 %	24 %	30 %	50 %
KONTROLLEN	-	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

LITERATURVERZEICHNIS

Abramson, E.A., Arky, R.A., and Woeber, K.A.

Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycaemia
Lancet ii: 1386, 1966

Adrouny, G.A.

Differential pattern of glycogen metabolism in cardiac and skeletal muscles
Am.J.Physiol. 217: 686, 1969

Alberti, K.G.M.M., and Nattrass, M.

The physiological function of glucagon
Eur.J.Clin.Invest. 7: 151, 1977

Assimacopoulos-Jeannet, F.D., Blackmore, P.F., and Exton, J.H.

Studies on alpha-adrenergic activation of hepatic glucose output
J.Biol.Chem. 252: 2662, 1977

Benker, G. und Reinwein, D.

Somatostatin, Wirkungen und mögliche klinische Bedeutung
Dtsch.med.Wschr. 100: 961, 1975

Bierman, E.L.

Abnormalities of carbohydrate and fat metabolism in uremia
Arch. Intern.Med. 126: 790, 1970

Bilbrey, G.L., Faloona, G.R., White, G.M., and Knochel, J.P.

Hypergluconemia of renal failure
J.Clin.Invest. 53: 841, 1974

Blackmore, P.F., Brumley, F.T., Marks, J.L., and Exton, J.H.

Studies on alpha-adrenergic activation of hepatic glucose output
J.Biol.Chem. 253: 4851, 1978

Bucher, M.

Einfluß von Nadolol auf Glykogenstoffwechsel, Lipolyse und Proteingehalt in verschiedenen Organen bei akuter Urämie und operativem Streß
Doktorarbeit Universität Würzburg, 1980

Catalan, R.E., Avila, C., Vila, T., and Castillon, M.P.

Somatostatin effect on cAMP levels mediated by glucagon stimulation in the rat liver
Metabolism 27: 1359, 1978

Cherrington, A.D., Assimacopoulos, F.D., Harper, S.C., Corbin, J.D., Park, C.R., and Exton, J.H.

Studies on the alpha-adrenergic activation of hepatic glucose output. II. Investigation of the roles of adenosine 3.5-monophosphate-dependent protein kinase in the actions of phenylephrine in isolated hepatocytes
J.Biol.Chem. 251: 5209, 1976

Chideckel, E.W., Palmer, J., Koerker, D.J., Ensinck, J., Davidson, M.B., Goodner, C.J.

Somatostatin blockade of acute and chronic stimuli of the endocrine pancreas and the consequences of this blockade on glucose homeostasis
J.Clin.Invest. 55: 754, 1975

Conlee, R.K., Rennie, M.J., and Winder, W.W.

Skeletal muscle glycogen contant : diurnal variation and effects of fasting
Am.I.Physiol. 231: 614, 1976

Danforth, W.H., Helmreich, E., and Cori, C.F.

The effect of contraction and of epinephrine in the phosphorylase activity of frog sartorius muscle
Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A. 48: 1191, 1962

De Fronzo, R.A., Andres, R., Edgar, P., and Walker, W.G.

Carbohydrate metabolism in uremia: a review
Medicine 52: 469, 1973

De Fronzo R.A., Tobin, J.D., Rowe, J.W., and Andres, R.

Glucose intolerance in uremia
J.Clin.Invest. 62: 425, 1978

Drummond, G.I., Harwood, J.P., and Powell, C.A.

Studies on the activation of phosphorylase in skeletal muscle by contraction and by epinephrine
J.Biol.Chem. 244: 4235, 1969

Efendic, S., Lins, P.-E., and Luft, R.

Somatostatin and insulin secretion
Metabolism 27: 1275, 1978

Emmanouel, D.S., Jaspan, J.B., Kuku, S.F., Rubenstein, H.A., Katz, A.I., and Huen, A., H.-J.

Pathogenesis and characterization of hyperglucagonemia in the uremic rat
J.Clin.Invest. 58: 1266, 1976

Exton, J.H., Robison, G.A., Sutherland, E.W., and Park, C.R.

Studies on the role of adenosine 3.5-monophosphate in the hepatic actions of gucagon and catecholamines
J.Biol.Chem. 246: 6166, 1971

Exton, J.H.

Progess in endocrinology and metabolism. Gluconeogenesis.
Metabolism 21: 945, 1972

Exton, J.H.

Reexamination of the role of cyclic AMP in the hepatic actions of epinephrine
Fed.Proc. 34: 693, 1975

Felig, P., Soman, V., De Fronzo, R.A., Sherwin, R., and Hendler, R.

Carbohydrate intolerance in uremia
Tenth annual contractors conference. Artificial kidney - chronic uremic programs. Bethesda, Maryland, Jan. 17-19, 1977

Fischer, E.H., Heilmeyer, L.M.G., jr., and Haschke, R.
Phosphorylase and the control of glycogen degradation
Curr.Top.Cell.Regul. 4: 211, 1971

Gerich, J.E., Lorenzi, M., Bier, D.M., Tsalikian, E., Schneider, V., Daram, J.H., and Forsham, P.H.

Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism
J.Clin.Invest. 57: 875, 1976

Haschke, R.H., Grätz, K.W., and Heilmeyer, L.M.G., jr.

Control of phosphorylase activity in a muscle glycogen particle. IV. Activation of phosphrylase by nucleotides

and phosphorylation
J.Biol.Chem. 247: 5351, 1972

Hedrick, J.L., and Fischer, E.H.

On the role of pyridoxal 5'-phosphate in phosphorylase.I. Absence of classical vitamin B_6-dependent enzymatic activities in muscle glycogen phosphorylase
Biochemistry 4: 1337, 1965

Heim, T., and Hull, D.

Propranolol and hypoglycaemia
Lancet i: 396, 1967

Hems, R., Ross, B.C., Berry, M.R., and Krebs, H.A.

Gluconeogenesis in the perfused rat liver
Biochem.J. 101: 284, 1966

Hörl, W.H., Sperling, J., and Heidland, A.

Enhanced glycogen turnover in skeletal muscle of uremic rats - cause of uncontrolled actomyosin ATPase?
Am.J.Clin.Nutr. 31: 1861, 1978

Hörl, W.H., Schäfer, R.M., and Heidland, A.

Mechanism of glycogenolysis in acute uremia: Isolation and characterization of a protein-glycogen complex from rat skeletal muscle in preparation, 1980a

Hörl, W.H., and Heidland, A.

Glycogen metabolism in muscle in uremia
Am.J.Clin.Nutr., in press, 1980b

Hörl, W.H., Kreusser, W., Ritz, E., and Heidland, A.
Abnormal glycogen metabolism in heart muscle and skeletal muscle during phosphorous depletion
in preparation, 1980c

Hue, L., Bontemps, F., and Hers, H.-G.
The effect of glucose and of potassium on the interconversion of the two forms of glycogen phosphorylase and of glycogen synthetase in isolated rat liver preparations
Biochem.J. 152: 105, 1975

Hutson, N.J., Brumley, F.T., Assimacopoulos, F.D., Harper, S.C., and Exton, J.H.
Studies on the alpha-adrenergic activation of hepatic glucose output. I. Studies on the alpha-adrenergic activation of phosphorylase and gluconeogenesis and inactivation of glycogen synthetase in isolated rat parenchymal cells
J.Biol.Chem. 251: 5200, 1976

Iles, R.A., Cohen, R.D., Rist, A.H., and Baron, P.G.
The mechanism of inhibition by acidosis of gluconeogenesis from lactate in rat liver
Biochem.J. 164: 185, 1977

Isaac, R., Nivez, M.P.,Ardaillon, R., and Meyrier, A.
Insulin responses to glucose and secretin in uremic and normal subjects
Eur.J.Clin.Invest. 2: 475, 1972

Jaina, A., Solomon, S., and Eliahon, H.E.
Reduction inseverity of acute renal failure in rats by ß-adrenergic blockade
Lancet ii: 157, 1975

Jefferson, L., Wolpert, E., Giger, K., and Morgan, H.
Regulation of protein synthesis in heart muscle. III. Effect of anoxia on protein synthesis
J. Biol.Chem. 246: 2171, 1971

Jenkins, D. J.A.
Propranolol and hypoglycaemia
Lancet i: 164, 1967

Killilea, S.D., Brand, H., Lee, E.Y.C., and Whelan, W.J.
Evidence for the coordinate control of activity of liver glycogen synthase and phosphorylase by a single protein phosphatase
J.Biol.Chem. 251: 2362, 1976

Kneer, N.M. Bosch, A.L., Clark, M.G., and Lardy, H.A.
Glucose inhibition of epinephrine stimulation of hepatic gluconeogenesis by blockade of the alpha-receptor function
Proc.Nat. Acad.Sci.U.S.A. 71: 4523, 1974

Knick, B., Thomas, L., Vollmar, J. und Bauer, G.
Der Einfluß von Metipranolol auf den Kohlenhydratstoffwechsel
Med.Klinik 74: 313, 1979

Kotler, M.N., Berman, L., and Rubenstein, A.H.
Hypoglycaemia precipitated by propranolol
Lancet ii: 1389, 1966

Krebs, E.G., Love, D.S., Bratvold, G.E., Trayser, K.A., Meyer, W.L., and Fischer, E.H.

Purification and properties of rabbit skeletal muscle phosphorylase b kinase
Biochemistry 3: 1022, 1964

Lager, I., Blohme, G., and Smith, U.

Effect of cardioselective and non-cardioselective ß-blockade on the hypoglycaemic response in insulin-dependent diabetics
Lancet i: 458, 1979

Lloyd, M.H., Iles, R.A., Simpson, B.R., Strumin, J.M., Layton, J.M., and Cohen, R.D.

The effect of simulated metabolic acidosis on intracellular pH and lactate metabolism in the isolated perfused rat liver
Clin.Sci.Mol.Med. 45: 543, 1973

Lowry, O.H., Rosebroug, N.I., Farr, A.L., and Randall, R.I.

Protein measurement with the folin phenol reagent
J.Biol.Chem. 193: 265, 1951

Montgomery, R.

Determination of glycogen
Arch.Biochem.Biophys. 67: 378, 1957

Morgan, H., Rannels, E., and Kao, R.

Factors controlling protein turnover in heart muscle
Circ.Res. (Supp. III) 34: 22, 1974

Mortimer, C.H., Car, D., Lind, T.

Growth hormone release inhibiting hormone : effects on circulating glucagon, insulin, and growth hormone in normal, diabetic, acromegalic and hypopituitary patients
Lancet i: 697, 1974

Nayler, W.G., Yepez, C.E., Fassold E., and Ferrari, R.

Prolonged protectiv effect of propranolol on hypoxic heart muscle
Am.J.Cardiol.42: 217, 1978

Northrop, G., Ryan, W.G., and Schwartz, T.B.

Propranolol-induced insulin release in isolated rat islets of Langerhans
Diabetes 22: 91, 1973

Oliver, J., and Wagle, S.

Studies on the inhibition of insulin release, glycogenolysis and gluconeogenesis by somatostatin in the rat islets of Langerhans and isolated hepatocytes
Biochem.Biophys.Res.Commun. 62: 772, 1975

Penpargkul, S., and Scheuer, J.
Regulation of glycogen metabolism in acute uremic hearts
Metabolism 23: 632, 1974

Podolsky, S.

A possible role of propranolol in recurrent nonketotic hyperosmolar diabetic coma
Diabetes 19: 398, 1970

Podolsky, S., and Pattavina, C.G.

Hyperosmolar nonketotic diabetic coma: A complication of propranolol therapy
Metabolism 22: 685, 1973

Porte, D.

Sympathetic regulation of insulin secretion
Arch.Intern.Med. 123: 252, 1969

Posner, J.B., Stern, R., and Krebs, E.G.

Effect of electrical stimulation and epinephrine on muscle phosphorylase, phosphorylase b kinase, and adenosine 3.5-phospate
J.Biol.Chem. 240: 982, 1965

Rannels, R.P., Pegg, A.E., and Jefferson, L.S.

Effect of starvation on initiation of protein synthesis in skeletal muscle and heart
Am.J.Physiol. 235: E 126, 1978

Robertson, R.P., and Porte, D.

Adrenergic modulation of basal insulin secretion in man
Diabetes 22: 1, 1973

Russel, .A., and Bloom, W.

Hormonal control of glycogen in heart and other issues in rats
Endoctrinology 58: 83, 1956

Samols, E., and Weir, G.C.

Adrenergic modulation of pancreatic A,B, and D cells. Alpha-adrenergic suppression and ß-adrenergic stimulation of somatostatin secretion, alpha-adrenergic stimulation of glucagon in the perfused dog pancreas
J.Clin.Invest. 63: 230, 1970

Satchell, D.G., Freeman, S.E., and Edwards, S.V.

Effects of beta-receptor blocking drugs on cardiac metabolism
Biochem. Pharmacol. 17: 45, 1968

Scheuer, J.

The effect of hypoxia on glycolytic ATP production
J.Mol.Cell. Cardiol. 4: 689, 1972

Scheuer, J., and Stezoski, S.W.

Protective role of increased myocardial glycogen stores in cardiac anoxia in the heart
Circulation Res. 27: 835, 1970

Scheuer, J., and Stezoski, S.W.

Effect of physical training on the mechanical and metabolic response of the rat heart to hypoxia
Circulation Res. 30: 418, 1972

Sherline, P., Lynch, A., and Glinsmann

Cyclic AMP and adrenergic receptor control of the rat liver glycogen metabolism
Endocrinology, 91: 680, 1972

Sherwin, R.S., Bastl, C., Finkelstein, F.O., Fisher, M., Black, H., Hendler, R., and Felig, P.

Influence of uremia and hemodialysis on the turnover and metabolic effects of glucagon
J.Clin.Invest. 57: 722, 1976

Stalmans, W., and Hers, H.-G.

The stimulation of liver phosphorylase b by AMP, fluoride and sulfate
Eur.J.Biochem. 54: 341, 1975

Swenson, R.S., Peterson, D.T., Eshleman, M., and Reaven, G.M.

Effect of acute uremia on various aspects of carbohydrate metabolism in dogs
Kidney internat. 4: 267, 1973

Thomas, I.A., Schlender, K.K., and Larner, J.

A rapid filter assay for UDP-glucose-glycogen glucosyltransferase, including an improved biosynthesis of UDP-^{14}C-glucose
Anal.Biochem. 25: 486, 1968

Tolbert, M.E.M., Butcher, F.R., and Fain, J.N.

Lack of correlation between catecholamine effects on cyclic adenosine 3.5-monophosphate and gluconeogenesis in isolated

rat liver cells
J.Biol.Chem. 248: 5686, 1973

Tolbert, M.E.M., and Fain, J.N.

Studies on the regulation of gluconeogenesis in isolated rat liver cells by epinephrine and glucagon
J.Biol.Chem. 249: 1162, 1974

Wahren, J., Efendic, S., Luft, R., Hagenfeldt, L., Björkman, O., and Felig, P.

Influence of somatostatin on splanchnic glucose metabolism in postabsorptive and 60-hour fasted humans
J.Clin.Invest. 59: 299, 1977.

Watson, R.D.S., Stallard, T.J., and Littler, W.A.

Influence of once-daily administration of beta-adrenoceptor antagonists on arterial pressure and its variability
Lancet i: 1210, 1979

Herrn Prof. Dr. med. A. Heidland danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. K.Kochsiek, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. W. Hörl für die unermüdliche Unterstützung bei der technischen Durchführung der Experimente sowie bei der Auswertung der Ergebnisse.

Lebenslauf

Am 3. Februar 1954 wurde ich als Tochter der Eheleute Heinz und Doris Best in Bensberg bei Köln geboren. Von 1960 bis 1964 besuchte ich die ev. Volksschule in Bensberg-Refrath, anschließend das neusprachliche Albertus-Magnus-Gymnasium in Bensberg, welches ich 1973 nach dem Abitur verließ. Im Oktober 1973 begann ich an der Bayer. Julius Maximilians Universität Würzburg das Studium der Humanmedizin. Ich beendete das Studium im April 1980.

Helga Best

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80